

**Synthese und Eigenschaften von  
wasserlöslichen molekularen Klammern und Pinzetten.  
Molekulare Erkennung von biologisch wichtigen  
Substraten.**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften  
dem Fachbereich Chemie  
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von  
**Frank Bastkowski**  
aus Essen

Essen 2008

Referent:	Prof. Dr. Frank-Gerrit Klärner
Koreferent:	Prof. Dr. Thomas Schrader
Prüfungsvorsitzender:	Prof. Dr. Torsten C. Schmidt
Tag der Disputation:	16.04.2008

*„Hiermit bestätige ich, diese Arbeit nur mit den angegebenen  
Hilfsmitteln ohne fremde Hilfe angefertigt zu haben“.*

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2004 bis Februar 2008 am Institut für Organische Chemie der Universität Duisburg-Essen, Standort Essen, unter der Leitung von Prof. Dr. Frank-Gerrit Klärner angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Frank-Gerrit Klärner danke ich für die Überlassung des interessanten Themas dieser Arbeit und für die großzügige Unterstützung mit Institutsmitteln. Des Weiteren bedanke ich mich herzlich für seine wertvollen Anregungen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Thomas Schrader danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Herrn Prof. Dr. Torsten C. Schmidt danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Herrn Prof. Dr. Christian Ochsenfeld, Herrn Dr. Felix Koziol sowie Herrn Dipl.- Chem. Jan Zienau danke ich für die quantenchemische Berechnung der  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Substratmoleküle  $\text{NAD}^+$  (**83**),  $\text{NADH}$  (**92**),  $\text{NMN}$  (**93**),  $\text{AMP}$  (**66**) und  $\text{NMNA}$  (**82**) sowie deren Komplexe mit der Phosphonatklammer **9g** und Phosphatklammer **9j**.

Herrn Peter Talbiersky danke ich für die Mitarbeit bei den  $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsen mit der Phosphatpinzette **7j**.

Herrn Prof. Dr. Fernando Jorge da Silva Pina, Herrn Dr. António Jorge Dias Parola und Frau Raquel Filipa Gomes Pinto Fernandes danke ich für die Überlassung der Flavylumsalze **85**, **86** und **87** und für die UV- und Fluoreszenzmessungen der Komplexe zwischen den Flavylumsalzen **85**, **86** und **87** mit der Phosphatklammer **9i**.

Herrn Prof. Dr. Roland Boese und Herrn Dipl.-Ing. Dieter Bläser danke ich für die Anfertigung der Kristallstrukturanalysen.

Herrn Dipl. Ing. Heinz Bandmann und Herrn Dr. Torsten Schaller danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren, der Hilfe bei der Behebung von Computerproblemen und für die stetige Diskussionsbereitschaft.



Herrn Rainer Poppek, Herrn Klaus Kowski und Herrn Siegfried Maltzahn danke ich für die Unterstützung bei technischen Problemen aller Art.

Herrn Klaus Kowski und Frau Dr. Jolanta Polkowska danke ich für die Durchführung der ITC-Messungen.

Frau Heike Wöll danke ich für die Durchführung der HPLC-Analysen.

Herrn Dipl.-Ing. Willi Sicking danke ich für die Anfertigung der Regressionsanalysen für die Komplexe zwischen den Substraten  $\text{NAD}^+$  (**83**),  $\text{NADP}^+$  (**100**),  $\text{NADH}$  (**92**), NMN (**93**) und AMP (**66**) mit der Phosphatklammer **9j** sowie für die Anfertigung von sphärischen Ausschnitten aus Proteinkristallstrukturen.

Der WASAG-Stiftung für Studiensförderung danke ich für die Gewährung eines Stipendiums für den Zeitraum Januar 2004 – Dezember 2007.

Allen ehemaligen und derzeitigen Mitarbeitern danke ich herzlich für die freundliche und entspannte Arbeitsatmosphäre, für die Unterstützung und für anregende Diskussionen.

Frau Kerstin Anhuth danke ich für die mentale Unterstützung und für die Durchsicht dieser Arbeit.

Schließlich danke ich meinen Eltern, die mich während des gesamten Studiums finanziell unterstützt haben.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Publikationen veröffentlicht:

T. Schrader, M. Fokkens, F.-G. Klärner, J. Polkowska, F. Bastkowski, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10227-10237.

G. Fukuhara, S. Madenci, J. Polkowska, F. Bastkowski, F.-G. Klärner, Y. Origane, M. Kaneda, T. Mori, T. Wada, Y. Inoue, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2473-2479.

T. Schrader, F.-G. Klärner, M. Fokkens, R. Zadnark, J. Polkowska, F. Bastkowski, C. Jasper, *Neue Wirkstoffe zu Therapie, Diagnostik und Prophylaxe der Makula-Degeneration*, Patent, DE 10 2004 056 822.7, **2006**.

Energie- und Druckwerte sollten nach DIN 1301 in der Einheit [J], bzw. [Pa] angegeben werden. Um den Vergleich mit den Werten früherer Arbeiten zu erleichtern, wurde in dieser Arbeit für die Energie die Einheit [cal] und für den Druck die Einheit [bar] verwendet.

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Supramolekulare Chemie	1
1.2	Nicht-kovalente Wechselwirkungen	3
1.3	Synthetische Rezeptoren	7
1.4	Ziele der Arbeit	14
<b>2</b>	<b>Durchführung</b>	<b>17</b>
2.1	Synthese Phosphat-substituierter molekularer Naphthalinklammern mit zentraler Benzol-, „Spacereinheit“	17
2.1.1	Synthese von molekularen Klammern mit zentraler Benzol-, „Spacereinheit“ und Naphthalinseitenwänden	17
2.1.2	Synthese der Bisdihydrogenphosphatklammer <b>9h</b>	19
2.1.3	Synthese der wasserlöslichen Phosphat-substituierten Klammern <b>9i</b> und <b>9j</b>	22
2.1.3.1	Säure- bzw. Baseeigenschaften von <b>9i</b> und <b>9j</b>	25
2.2	Synthese der Modellverbindungen <b>42</b> , <b>43</b> , <b>44</b> , <b>46</b> und <b>47</b>	27
2.2.1	Synthese der Phosphat-substituierten Benzol-, „Spacer“ <b>42</b> , <b>43</b> und <b>44</b>	28
2.2.2	Synthese der Phenylbisphosphate <b>46</b> und <b>47</b>	30
2.2.3	Synthese des Phosphat-substituierten Naphthalin-, „Spacers“ <b>50</b>	31
2.3	Synthese der Methylphosphorsäure-substituierten Klammer <b>9o</b>	33
2.4	Versuch zur Darstellung der acetoxysubstituierten Klammer <b>9b</b> über einen alternativen Syntheseweg	35
2.5	Synthese der Phosphat-substituierten molekularen Pinzetten <b>7h,j</b>	38
2.5.1	Synthese der acetoxysubstituierten molekularen Pinzette <b>7b</b>	38
2.5.2	Synthese der Phosphorsäure-Pinzette <b>7h</b> und der wasserlöslichen Phosphatpinzette <b>7j</b>	39
2.6	Versuch zur Darstellung der Phosphat-substituierten Klammer mit zentraler Naphthalin-, „Spacereinheit“ <b>10h</b>	44
2.7	Supramolekulare Eigenschaften der Phosphat-substituierten Rezeptoren <b>9i,j</b> und <b>7j</b>	50
2.7.1	Bestimmung der Assoziationskonstante ( $K_a$ ) und der Komplex-induzierten $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) mittels $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsexperimente	51
2.7.1.1	Durchführung einer $^1\text{H}$ -NMR-Titration	53
2.7.2	Bestimmung der Assoziationskonstante ( $K_a$ ) mittels spektrofluorimetrischer Titration	54

---

2.7.2.1	Durchführung einer spektrofluorimetrischen Titration	55
2.7.3	Eigenassoziation der Rezeptoren <b>9i,j</b> und <b>7j</b>	55
2.7.3.1	Strukturen der Eigenassoziate der Rezeptoren <b>9i, 9j</b> und <b>7j</b>	62
2.7.4	Supramolekulare Eigenschaften der Phosphat-substituierten molekularen Naphthalinklammern mit zentraler Benzol-“Spacereinheit“ <b>9i,j</b>	65
2.7.4.1	Bindung des Kosower Salzes ( <b>91</b> ) durch die Phosphat-substituierte Klammer <b>9j</b> im Phosphatpuffer	65
2.7.4.1.1	Aus den maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\max}$ ) abgeleitete Struktur des Komplexes <b>91@9j</b> im Phosphatpuffer	67
2.7.4.1.2	UV-Vis-spektroskopische Eigenschaften des Komplexes zwischen <b>91</b> und <b>9j</b> im Phosphatpuffer	70
2.7.4.2	Bindung von NMNA ( <b>82</b> ) durch die Phosphat-substituierten Klammern <b>9i</b> und <b>9j</b>	74
2.7.4.2.1	Struktur der Komplexe <b>82@9i, 82@9j</b> und <b>82@9g</b> in Lösung	79
2.7.4.2.1.1	Vergleich der $\Delta\delta_{\max}$ -Werte der NMNA-Komplexe der Hydrogenphosphat- und Phosphatklammer <b>9i,j</b> mit denen der Methanphosphonat- und Sulfatklammern <b>9g</b> und <b>9l</b>	79
2.7.4.2.1.2	Modellierung der Komplexstrukturen von NMNA ( <b>82</b> ) mit den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern <b>9</b> ( $R = OP(OH)O_2^-$ und $OP(CH_3)O_2^-$ ) sowie quantenchemische Berechnung der chemischen $^1H$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem und komplexiertem NMNA ( <b>82</b> )	80
2.7.4.2.1.3	Ab initio Berechnungen der chemischen $^1H$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem NMNA ( <b>82</b> )	81
2.7.4.2.1.4	Monte-Carlo-Berechnungen der Strukturen der NMNA-Komplexe mit den Phosphat- bzw. Phosphonatklammern <b>9</b> ( $R = OP(OH)O_2^-$ bzw. $R = OP(CH_3)O_2^-$ )	82
2.7.4.2.1.5	Vergleich der experimentell ermittelten und der berechneten maximalen Komplex-induzierten $^1H$ -NMR-Verschiebungen der NMNA-Gastsignale	84
2.7.4.2.2	Untersuchung des Einflusses von Fremdionen auf Monte-Carlo-Berechnungen	87
2.7.4.2.3	Versuch der Komplexierung von NMNA ( <b>82</b> ) durch die Phosphat-substituierte Modellverbindung <b>47</b>	87

2.7.4.3	Bindung von $\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> ), $\text{NADP}^+$ ( <b>100</b> ), AMP ( <b>66</b> ), NMN ( <b>93</b> ) und NADH ( <b>92</b> ) durch die Phosphat-substituierten Klammern <b>9i</b> und <b>9j</b> sowie die Phosphonat-substituierten Klammern <b>9f</b> und <b>9g</b>	89
2.7.4.3.1	Chiralitätstransfer von $\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> ) auf die Phosphatklammern <b>9i</b> und <b>9j</b>	105
2.7.4.3.2	Bindung von NMN ( <b>93</b> ) und AMP ( <b>66</b> ) durch die Phosphatklammer <b>9j</b> und die Phosphonatklammern <b>9f,g</b>	107
2.7.4.3.3	Bindung von NADH ( <b>92</b> ) durch die Phosphatklammer <b>9j</b> und die Phosphonatklammer <b>9g</b>	110
2.7.4.3.4	Modellierung der Komplexstrukturen von $\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> ) mit den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern <b>9</b> ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ und $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) sowie quantenchemische Berechnung der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem und komplexiertem $\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> )	112
2.7.4.3.4.1	Berechnung der Strukturen von freiem $\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> )	120
2.7.4.3.4.2	Ab initio Berechnungen der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem $\text{NAD}^+$	121
2.7.4.3.4.3	Berechnung der Komplexstrukturen von $\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> ) mit den molekularen Klammern <b>9</b> ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ und $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ )	122
2.7.4.3.4.4	Berechnung der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von komplexiertem $\text{NAD}^+$ und Berechnung der $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte	122
2.7.4.3.5	Modellierung der Komplexe zwischen den Nucleotiden AMP ( <b>66</b> ) und NMN ( <b>93</b> ) und den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern <b>9</b> ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ und $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) sowie quantenchemische Berechnung der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem und komplexiertem AMP ( <b>66</b> ) und NMN ( <b>93</b> )	129
2.7.4.3.6	Modellierung der Komplexstrukturen von NADH ( <b>92</b> ) mit den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern <b>9</b> ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ und $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) sowie quantenchemische Berechnung der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem NADH ( <b>92</b> )	136
2.7.4.3.7	Berechnung der Strukturen von freiem NADH ( <b>92</b> )	136
2.7.4.3.7.1	Ab initio Berechnungen der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem NADH	137
2.7.4.3.7.2	Berechnung der Komplexstrukturen von NADH ( <b>92</b> ) mit den molekularen Klammern <b>9</b> ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ und $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ )	138

---

2.7.5	Supramolekulare Eigenschaften der Phosphat-substituierten Pinzette <b>7j</b>	142
2.7.5.1	Strukturen der Komplexe der Substrate NMNA ( <b>82</b> ), Lysin ( <b>88</b> ), AcLysOMe ( <b>89</b> ) und KAA ( <b>90</b> ) mit der Phosphatpinzette <b>7j</b> im Phosphatpuffer	146
2.7.6	Einfluss der Klammern <b>9j</b> und <b>9g</b> und Pinzetten <b>7j</b> und <b>7g</b> auf die mittels der Enzyme Glucosedehydrogenase GDH ( <b>101</b> ) und Glucose-6-phosphatdehydrogenase G6PDH ( <b>104</b> ) katalysierte Oxidation von Glucose ( <b>102</b> ) und Glucose-6-phosphat ( <b>105</b> ) mit $\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> ) und $\text{NADP}^+$ ( <b>100</b> ) als Enzym-Cofaktoren	150
2.7.7	Bindung von Nucleosiden und Nucleotiden durch die Phosphatklammer <b>9j</b>	163
2.7.7.1	Berechnung der Komplexstrukturen der Nucleoside Adenosin ( <b>65</b> ), Guanosin ( <b>72</b> ), Cytidin ( <b>76</b> ) und Uridin ( <b>80</b> ) mit der molekularen Klammer <b>9</b> ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ )	171
2.7.8	Komplexierung von Coffein ( <b>96</b> ) durch die molekularen Klammern <b>9j</b> , <b>9g</b> und <b>9i</b> und von Theophyllin ( <b>97</b> ) durch die molekularen Klammern <b>9j</b> und <b>9g</b> im Phosphatpuffer	176
2.7.8.1	Berechnung der Komplexstrukturen der Komplexe von Coffein ( <b>96</b> ) und Theophyllin ( <b>97</b> ) mit der Phosphatklammer <b>9</b> ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ )	182
2.7.9	Bindung von SAM ( <b>95</b> ) durch die Phosphatklammer <b>9j</b> und die Phosphonatklammer <b>9g</b> im Phosphatpuffer	184
2.7.9.1	Strukturen der Komplexe zwischen SAM ( <b>95</b> ) und den molekularen Klammern <b>9j</b> und <b>9g</b> im Phosphatpuffer	186
2.7.10	Komplexierung von A2E durch die Phosphatklammer <b>9i</b> und die Phosphonatklammer <b>9f</b>	188
2.7.10.1	Struktur der Komplexe zwischen <b>84</b> und den Klammern <b>9i</b> und <b>9f</b>	189
2.7.11	Bindung der Flavylumsalze <b>85</b> , <b>86</b> und <b>87</b> durch die Klammer <b>9i</b>	191
2.7.11.1	Modellierung der Struktur des Komplexes zwischen <b>85q</b> und <b>9i</b>	204
<b>2.8</b>	<b>Anhang</b>	<b>207</b>
2.8.1	Versuch der mathematischen Berücksichtigung der Selbstassoziation von Rezeptoren bei der Bestimmung der Assoziationskonstante durch nichtlineare Regression	207
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>212</b>
<b>3.1</b>	<b>Synthesen</b>	<b>212</b>
3.1.1	Phosphat-substituierte molekulare Klammern mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“	212

3.1.2	Phosphat-substituierte molekulare Pinzetten mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“ ( <b>7h</b> und <b>7j</b> )	213
3.1.3	Phosphat-substituierte Modellverbindungen ( <b>42</b> , <b>43</b> , <b>44</b> , <b>46</b> , <b>47</b> und <b>50</b> ) und die Phosphat-substituierten Klammer mit Naphthalin-„Spacereinheit“ <b>10r</b>	214
<b>3.2</b>	<b>Supramolekulare Eigenschaften der molekularen Klammern <b>9i</b> und <b>9j</b> und der molekularen Pinzette <b>7j</b></b>	<b>215</b>
3.2.1	Eigenassoziation der Klammern <b>9i</b> und <b>9j</b> sowie der Pinzette <b>7j</b>	215
3.2.2	Wirt-Gast-Komplexbildung von <b>9i</b> und <b>9j</b> mit KS ( <b>91</b> ), A2E ( <b>84</b> ), NMNA ( <b>82</b> ), NAD(P) <sup>+</sup> ( <b>83</b> bzw. <b>100</b> ), NMN ( <b>93</b> ) und AMP ( <b>66</b> ) sowie Aminosäurederivaten	217
3.2.3	Wirt-Gast-Komplexbildung von <b>7j</b> mit NMNA ( <b>82</b> ), Lysin ( <b>88</b> ), AcLysOMe ( <b>89</b> ) und KAA ( <b>90</b> )	221
3.2.4	Der Einfluss der molekularen Klammern und Pinzetten auf enzymatische Prozesse	222
3.2.5	Wirt-Gast-Komplexbildung der molekularen Klammern mit Nucleosiden und Nucleotiden	224
3.2.6	Wirt-Gast-Komplexbildung der molekularen Klammer <b>9i</b> mit den Flavyliums Salzen <b>86</b> und <b>87</b> und mit <b>85q</b> sowie der molekularen Klammer <b>9h</b> mit <b>85</b> unter sauren Bedingungen	226
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>227</b>
<b>4.1</b>	<b>Allgemeine experimentelle Methoden</b>	<b>227</b>
<b>4.2</b>	<b>Synthesen</b>	<b>230</b>
4.2.1	Synthese der Phosphat-substituierten molekularen Klammern mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“	230
4.2.2	Synthese der Phosphat-substituierten Modellverbindungen	240
4.2.3	Modifizierte Synthese von 7,8-Dibrombenzocyclobuten ( <b>27</b> )	253
4.2.4	Versuch zur Darstellung von 7,16-Diacetoxy-(6 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 17 $\alpha$ )-6, 8, 15, 17-tetrahydro- 6:17, 8:15-dimethanoheptacen ( <b>9b</b> ) auf einem alternativen Syntheseweg	255
4.2.5	Synthese der Phosphat-substituierten molekularen Pinzetten mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“	256
4.2.6	Synthese von molekularen Klammern mit zentraler Naphthalin-„Spacereinheit“	262
<b>4.3</b>	<b>Bestimmung der Assoziationskonstanten (<math>K_a</math>)</b>	<b>271</b>
4.3.1	<sup>1</sup> H-NMR-Titrationen mit konstanter Substratkonzentration	272
4.3.1.1	Titrationen mit dem Rezeptor <b>9i</b>	272

---

4.3.1.2	Titrationen mit dem Rezeptor <b>9j</b>	283
4.3.1.3	Titration von NMNA ( <b>82</b> ) mit dem Rezeptor <b>7j</b>	328
4.3.2	<sup>1</sup> H-NMR-Verdünnungstitrationen	329
4.3.2.1	Bestimmung der Eigenassoziationskonstanten der Rezeptoren <b>9i</b> , <b>9j</b> und <b>7j</b> in D <sub>2</sub> O bzw. im Phosphatpuffer	330
4.3.2.2	Titrationen mit dem Rezeptor <b>9i</b>	333
4.3.2.3	Titrationen mit dem Rezeptor <b>9j</b>	341
4.3.2.4	Titrationen mit dem Rezeptor <b>7j</b>	352
4.3.3	Job-Plot-Analyse des Komplexes <b>83@9j</b>	358
4.3.4	Fluoreszenztitrationen	359
4.3.4.1	Konzentrationsabhängigkeit der Fluoreszenzintensität der Phosphatklammer <b>9j</b> im Phosphatpuffer	359
4.3.4.2	Konzentrationsabhängigkeit der Fluoreszenzintensität der Phosphatpinzette <b>7j</b> im Phosphatpuffer	360
4.3.4.3	Konzentrationsabhängigkeit der mit fluorimetrischer Titration ermittelten Bindungskonstanten ( $K_a$ ) des Wirt-Gast-Komplexes <b>83@9j</b>	362
4.3.4.4	Fluorimetrische Titration zur Ermittlung der Bindungskonstanten ( $K_a$ ) des Wirt-Gast-Komplexes zwischen G6PDH ( <b>104</b> ) und <b>9j</b>	364
4.3.4.5	Untersuchung der Assoziation von <b>9j</b> , <b>83</b> und <b>104</b> durch fluorimetrische Titration <b>366</b>	
4.3.4.5.1	Fluorimetrische Titration unter Konstanthaltung der Konzentrationen [ <b>9j</b> ] <sub>0</sub> und [ <b>104</b> ] <sub>0</sub> und Variation der Konzentration [ <b>83</b> ] <sub>0</sub>	366
4.3.4.5.2	Fluorimetrische Titration unter Konstanthaltung der Konzentration [ <b>104</b> ] <sub>0</sub> und Variation der Konzentrationen [ <b>9j</b> ] <sub>0</sub> und [ <b>83</b> ] <sub>0</sub>	367
4.3.4.5.3	Fluorimetrische Titration unter Konstanthaltung der Konzentrationen [ <b>104</b> ] <sub>0</sub> und [ <b>83</b> ] <sub>0</sub> und Variation der Konzentration [ <b>9j</b> ] <sub>0</sub>	369
4.4	Bestimmung des $pK_S$ -Wertes der Klammer <b>9j</b> durch potentiometrische Titration	371
4.5	Kristallstrukturdaten	373
4.5.1	Darstellung von Einkristallen der Hydrochinonpinzette <b>7c</b>	373
4.5.2	Darstellung von Einkristallen der Naphthalinklammer <b>10p</b>	379
5	Literaturangaben	392



### Abkürzungen

In der vorliegenden Arbeit wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Ac	Acetyl
AcLysOMe	<i>N</i> -Acetyllysinmethylesterhydrochlorid
Ac <sub>2</sub> O	Acetanhydrid
AMP	Adenosin-5'-monophosphat
ADP	Adenosin-5'-diphosphat
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
A2E	<i>N</i> -Retinyl- <i>N</i> -retinyliden-ethanolamin
CMP	Cytidin-5'-monophosphat
DA	2'-Desoxyadenosin
DAMP	2'-Desoxyadenosin-5'-monophosphat
DBU	1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]-7-undecen
DC	2'-Desoxycytidin
DCMP	2'-Desoxycytidin-5'-monophosphat
DG	2'-Desoxyguanosin
DGMP	2'-Desoxyguanosin-5'-monophosphat
DDQ	2,3-Dicyno-5,6-dichlor- <i>p</i> -benzochinon
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EDA	Elektron-Donor-Akzeptor
EPS	elektrostatische Potentialoberfläche
ESI-MS	Elektronensprayionisations-Massenspektroskopie
<i>et al.</i>	und andere (lat.: et alia)
GMP	Guanosin-5'-monophosphat
G6PDH	Glucose-6-phosphatdehydrogenase
HMBC	Heteronuclear multiple bond connectivity
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence
HPLC	High pressure liquid chromatography
ITC	isotherme Titrationskalorimetrie
MeOH	Methanol

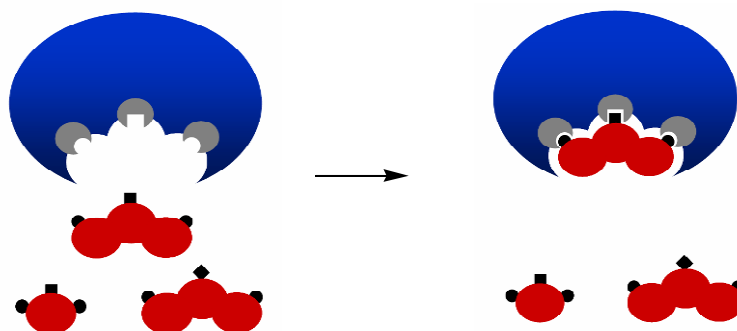
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NMR	Nuclear magnetic resonance
OAc	Acetoxy
PDB	Proteindatenbank
Phe	Phenylalanin
quant.	quantitativ
RP	Reversed phase
RPE	retinales Pigmentepithel
RT	Raumtemperatur
TEG	Triethylenglycolmonomethylether(-gruppe)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TNF	Trinitrofluorenyliden
Trp	Tryptophan
UMP	Uridin-5'-monophosphat
UV	Ultraviolett

# 1 Einleitung

## 1.1 Supramolekulare Chemie

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem sehr wichtigen Teilgebiet der Chemie, das als supramolekulare Chemie<sup>[1]</sup> bezeichnet wird und erstmals von Lehn<sup>[2]</sup> als eigenständiges Teilgebiet der Chemie formuliert wurde. Die supramolekulare Chemie hat in den letzten Jahrzehnten, insbesondere wegen ihres immensen Beitrags in biochemischen Prozessen, immer mehr an Bedeutung gewonnen. Im Gegensatz zur molekularen Chemie, die sich mit der Bildung von Molekülen durch kovalente Bindungen zwischen Atomen auseinandersetzt, basiert die supramolekulare Chemie auf den schwächeren nicht-kovalenten Wechselwirkungen, die zur Bildung von Molekül ASSOZIATEN führen. Während die an diesem Molekülverband beteiligten Moleküle ihre Individualität behalten, können die ASSOZIATE völlig neue Eigenschaften aufweisen. Der Prozess, der zur Ausbildung derartiger Über- oder Superstrukturen führt, wird molekulare Erkennung genannt. Die molekulare Erkennung ist von zentraler Bedeutung auf vielen Gebieten der biologischen und supramolekularen Chemie, wie z.B. bei der Enzym-Substrat-Bindung oder bei der Antigen-Antikörper-Erkennung.

Die an der molekularen Erkennung beteiligten Bindungspartner lassen sich nach Cram in Wirt- bzw. Rezeptor- und Gast- bzw. Substratmoleküle unterteilen. Demnach müssen die Bindungsstellen des Wirtmoleküls im Komplex konvergieren, während die Bindungsstellen des Substratmoleküls im Komplex divergieren.<sup>[3]</sup> Ein Wirtmolekül hat daher stets eine konkave und ein Gastmolekül eine konvexe Geometrie.



**Abbildung 1.1** Schematische Darstellung des „Schlüssel-Schloss“-Prinzips.

Enzyme bilden eine der bedeutendsten Stoffklassen der Biochemie mit supramolekularen Eigenschaften. Fischer führte am Beispiel dieser supramolekularen Systeme das so genannte „Schlüssel und Schloss“-Prinzip ein, welches besagt, dass das aktive Zentrum eines Enzyms und das Substrat hinsichtlich ihrer Größe, Form und Bindungsmotive eine komplementäre Struktur besitzen und daher wie Schlüssel und Schloss zusammenpassen (Abbildung 1.1).<sup>[4]</sup>



**Abbildung 1.2** Schematische Darstellung der „induced fit“-Theorie.

Eine erweiterte Theorie von Koshland berücksichtigt, dass sich die Struktur des aktiven Zentrums eines Enzyms ändern kann. Dieser so genannten „induced fit“-Theorie zufolge kommt es durch Wechselwirkung mit dem Substrat zu einer substratspezifischen Konformationsänderung des Enzyms, durch die erst eine Komplementarität zwischen Enzym und Substrat erzeugt wird, die zu einer stabilen Bindung führt (Abbildung 1.2).<sup>[5]</sup>

Neben der molekularen Erkennung stellt die Selbstorganisation ein, besonders für die Biochemie, wichtiges Teilgebiet der molekularen Erkennung dar. Systeme, die zur Selbstorganisation imstande sind, sind unter einer Reihe von gegebenen Bedingungen befähigt, spontan klar definierte, supramolekulare Überstrukturen auszubilden.

Ein Beispiel solcher Systeme ist die DNA-Doppelhelix.<sup>[6]</sup> Ihre Struktur verdankt sie der Selbstorganisation zweier DNA-Einzelstränge durch Wasserstoffbrückenbindungen, die selektiv zwischen Adenin und Thymin und zwischen Guanin und Cytosin ausgebildet werden.<sup>[7]</sup>

Ein weiteres Beispiel für die Selbstorganisation ist die Ausbildung von Sekundär-, Tertiär- und Quartärstrukturen von Proteinen durch schwache Wechselwirkungskräfte, vor allem durch Wasserstoffbrückenbindungen.

Die supramolekulare Chemie hat zum Ziel einfache Modellsysteme, welche die Fähigkeit zur selektiven molekularen Erkennung und/oder Selbstorganisation besitzen, zu synthetisieren und hinsichtlich ihrer supramolekularen Eigenschaften zu untersuchen, um die Kenntnisse über komplexere supramolekulare Systeme zu vertiefen und für die Wirkstoffentwicklung nutzbar zu machen.

## 1.2 Nicht-kovalente Wechselwirkungen

Alle supramolekularen Erkennungsprozesse beruhen auf der Ausbildung nicht-kovalenter teilweise spezifischer Wechselwirkungen. Man unterscheidet zwischen Coulomb-Wechselwirkungen,<sup>[8-11]</sup> Wasserstoffbrückenbindungen<sup>[12-16]</sup> Aren-Aren-Wechselwirkungen,<sup>[17-20]</sup> Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen<sup>[21-23]</sup> und den weniger spezifischen van-der-Waals- oder Dispersionskräften. Coulomb-Wechselwirkungen sind Wechselwirkungen zwischen permanent elektrisch geladenen Teilchen, die zwar verglichen mit den anderen Kräften am stärksten sind, in der supramolekularen Chemie jedoch eine untergeordnete Rolle spielen. Wasserstoffbrückenbindungen haben, wie bereits erwähnt, eine große Bedeutung in molekularen Erkennungsprozessen, wie der Enzym-Substrat-Bindung und der Ausbildung der räumlichen Struktur von Proteinen aus der Primärstruktur.

Aren-Aren-Wechselwirkungen zählen in der Biochemie zu den bedeutendsten Wechselwirkungen, was von der Tatsache belegt wird, dass 60% der aromatischen Aminosäure-Seitenketten in Proteinkristallstrukturen Aren-Aren-Wechselwirkungen eingehen. Hierbei ist die so genannte „edge to face“-Anordnung zweier aromatischer Einheiten die energetisch günstigste.<sup>[24-26]</sup> Schon im einfachsten Aromat, dem Benzol, an dem Aren-Aren-Wechselwirkungen erstmals untersucht wurden, konnte für alle drei Aggregatzustände die „edge to face“-Anordnung als energetisch günstigste Orientierung zweier Benzolmoleküle ermittelt werden (Abbildung 1.4).<sup>[27-30]</sup> Die „tilted t“-Anordnung sowie die „slipped edge to face“-Anordnung zweier aromatischer Einheiten liegen energetisch nur unwesentlich höher als die „edge to face“-Anordnung, werden jedoch weniger häufig beobachtet. Die „face to face“-Anordnung konnte als die am wenigsten favorisierte Orientierung zweier aromatischer Einheiten identifiziert werden.

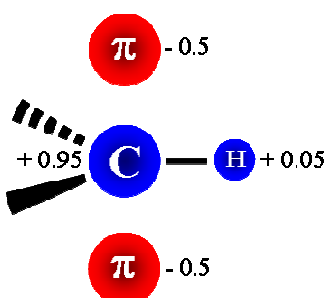
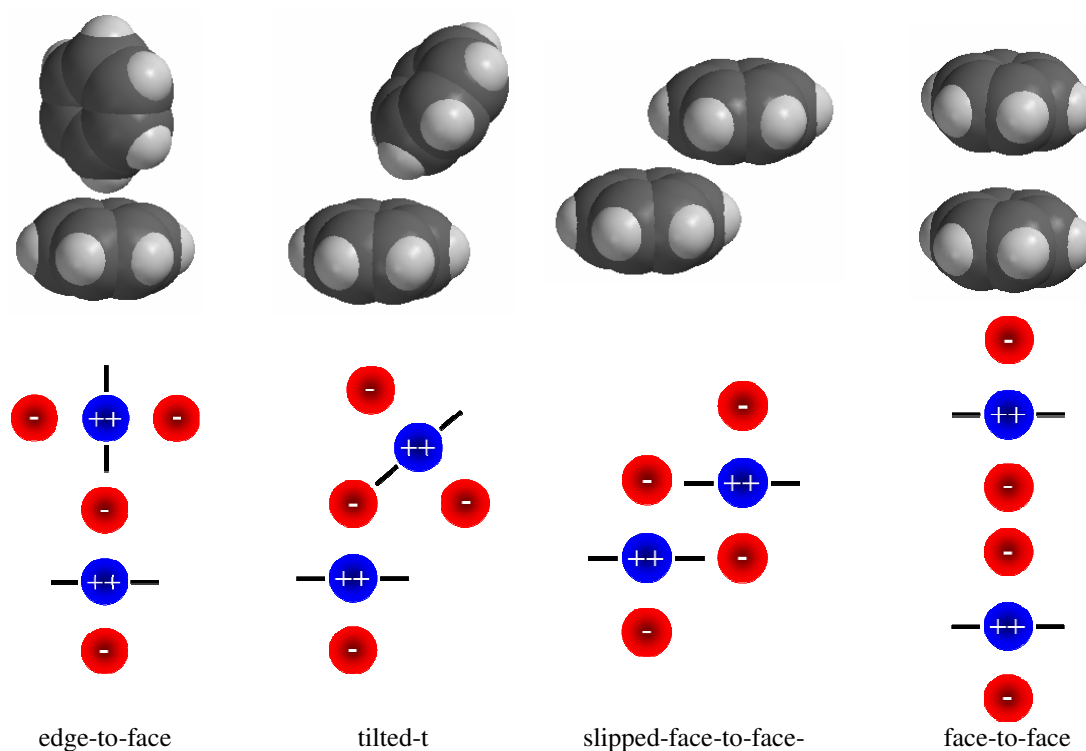


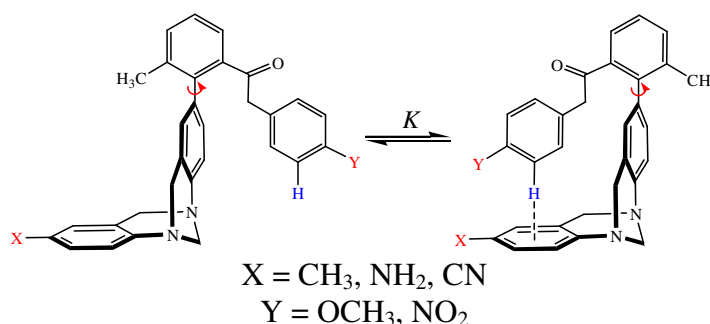
Abbildung 1.3 idealisiertes  $\pi$ -Atom im Benzol nach Hunter und Sanders.

Eine sehr anschauliche Erklärung für die Vorzugsgeometrien zweier aromatischer Einheiten liefert das Modell des „idealisierten  $\pi$ -Atoms“ nach Hunter und Sanders (Abbildung 1.3).<sup>[31]</sup> In diesem rein elektrostatischen Modell setzt sich ein  $\pi$ -Atom eines aromatischen Systems aus Punktladungen zusammen. Orte hoher Elektronendichte erhalten eine negative Teilladung und Orte geringer Elektronendichte eine positive Teilladung, während die Summe der Teilladungen der Nettoladung des Atoms entsprechen muss. Abbildung 1.4 zeigt die Ladungsverteilung eines  $\pi$ -Atoms im Benzol nach dem Modell von Hunter und Sanders.



**Abbildung 1.4** Schematische Darstellung der möglichen Anordnungen der Benzolmoleküle im Benzoldimer (*oben*) und mögliche Anordnungen idealisierter  $\pi$ -Atome im Benzoldimer (*unten*).

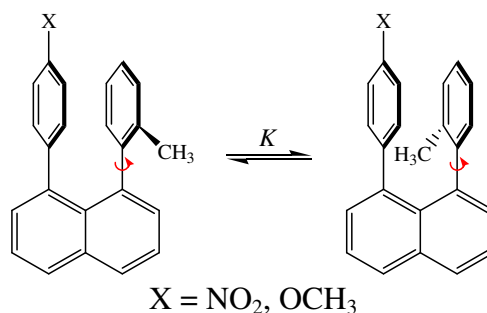
Zwar beschreibt das Modell von Hunter und Sanders<sup>[31]</sup> die relativen Orientierungen von aromatischen Einheiten qualitativ gut, jedoch zeigen neueste Untersuchungen (Ab-initio-Studien), dass der elektrostatische Einfluss, welcher vor allem auf dem Quadrupolmoment von Benzol beruht, überbewertet wurde.<sup>[32]</sup> Nichts desto trotz hat die elektrostatische Komponente der Wechselwirkung zwischen aromatischen Einheiten einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Geometrie des Assoziates.<sup>[22]</sup>



**Abbildung 1.5** Schematische Darstellung einer „molekularen Torsionswaage“ nach Wilcox *et al.*

$K(Y = \text{NO}_2) > K(Y = \text{OCH}_3)$ ;  $K(X = \text{NH}_2) \approx K(X = \text{CN})$ .

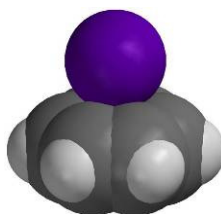
Wilcox *et al.* konstruierten zur Quantifizierung der „edge to face“- Wechselwirkung zwischen aromatischen Ringen eine molekulare Torsionswaage (Abbildung 1.5).<sup>[18, 33]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass das Gleichgewicht zwischen der gefalteten und der offenen Konformation auf der Seite der gefalteten Konformation liegt, die durch einen „edge to face“- Kontakt stabilisiert wird. Die Untersuchung des Einflusses der Variation der Substituenten X und Y zeigten, dass die Bevorzugung der gefalteten Konformation hauptsächlich auf dispersiven, statt auf elektrostatischen Wechselwirkungen beruht.



**Abbildung 1.6** 1,8-Diarylnaphthalinsysteme zur Untersuchung des Einflusses der „face to face“-Wechselwirkung der Aryleinheiten auf die Rotationsbarriere  $\Delta G^\ddagger$  um die Aryl-Naphthylbindung mittels dynamischer  $^1\text{H}$ -NMR-Untersuchungen;  $\Delta G^\ddagger(X = \text{NO}_2) > \Delta G^\ddagger(X = \text{OCH}_3)$ .

Die von Siegel *et al.* entwickelten 1,8-Diarylnaphthalinsysteme (Abbildung 1.6) dienen zur Bestimmung der Rotationsbarriere um die Aryl-Naphthylbindung, welche von der Stärke der „face to face“- Wechselwirkung zwischen den Aryleinheiten abhängt.<sup>[34]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender elektronenziehender Wirkung der Substituenten die Rotationsbarriere um die Aryl-Naphthylbindung erhöht wird. Diese Beobachtung steht im Einklang mit dem elektrostatischen Modell von Hunter und Sanders.

Schließlich ist noch die Kation- $\pi$ -Wechselwirkung als wichtige nicht-kovalente Wechselwirkung zu nennen, die vor allem von Ma und Dougherty *et al.* hinsichtlich Ihrer Energetik untersucht wurde.<sup>[21]</sup> Das von Dougherty *et al.* entwickelte elektrostatische Modell der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung besagt, dass eine elektrostatische Anziehung zwischen dem Kation und dem mit dem  $\pi$ -System assoziierten permanenten Quadrupolmoment besteht. Das einfachste Beispiel für eine Kation- $\pi$ -Wechselwirkung stellt der Kaliumion-Benzol-Komplex dar (Abbildung 1.7).<sup>[23]</sup>

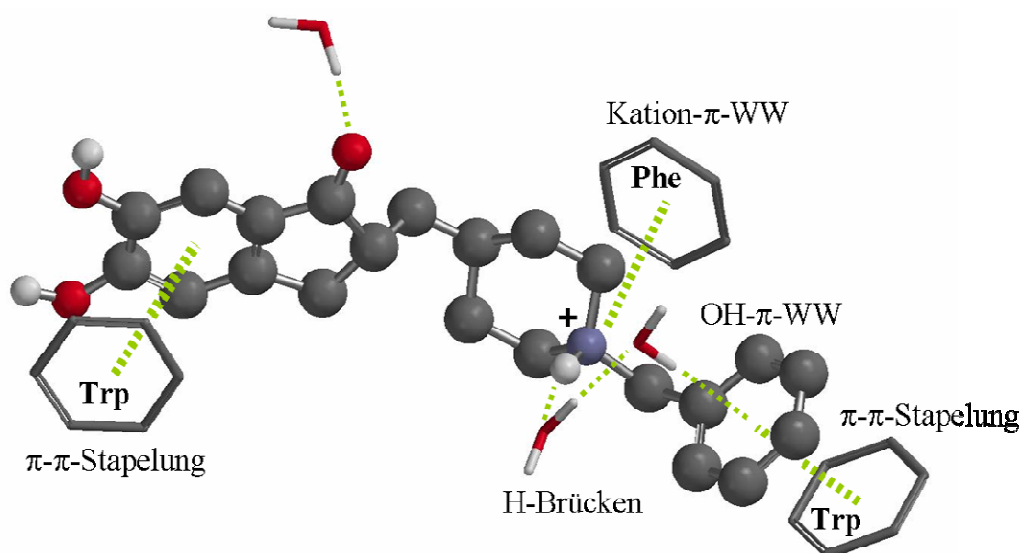


**Abbildung 1.7** Schematische Darstellung der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung am Beispiel des Kaliumion-Benzol-Komplexes.



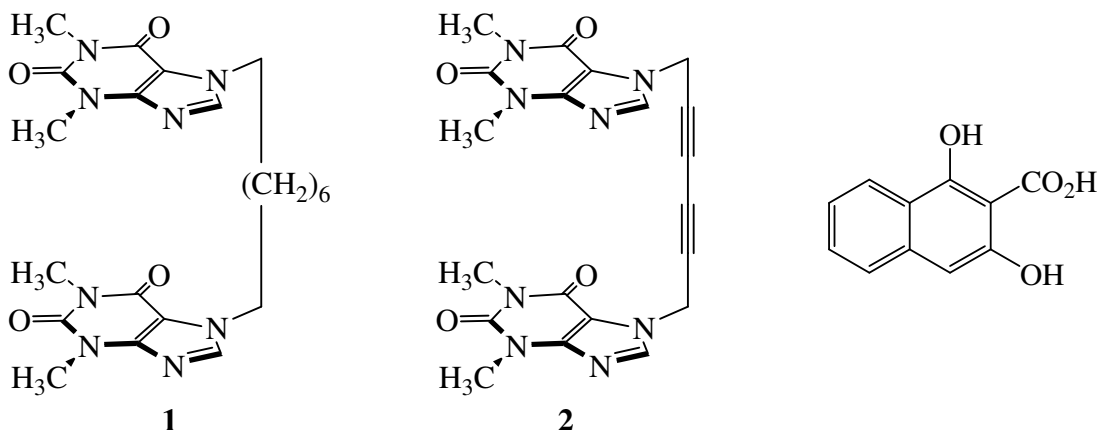
### 1.3 Synthetische Rezeptoren

Zur Untersuchung nicht-kovalenter Wechselwirkungen zwischen Molekülen wurden in den letzten Jahren zahlreiche Rezeptoren synthetisiert. Diese Rezeptoren sind zwar in der Regel einfache Systeme, jedoch können sie als Modell für komplexere Systeme wie etwa Enzyme dienen.<sup>[35]</sup> Verschiedene Faktoren bestimmen die Qualität der Rezeptoren. An dieser Stelle sei noch einmal an das von Fischer entwickelte „Schlüssel und Schloss“-Prinzip erinnert, demzufolge Rezeptor und Substrat hinsichtlich ihrer Größe, Form und Bindungsmotive kompatibel sein müssen. Auch die Anzahl der Bindungsmotive entscheidet maßgeblich über die Stabilität des Rezeptor-Substrat-Komplexes, wie Abbildung 1.8. verdeutlicht.<sup>[36-38]</sup>



**Abbildung 1.8** Schematische Darstellung der Bindungsmotive des Alzheimer-Medikamentes E2020 in der aktiven Bindungsstelle der Acetylcholinesterase (aus *Torpedo Californica*), PDB-Code: 1EVE.

Durch eine gute Präorganisation des Rezeptors, wie sie beispielsweise in den von Pedersen entwickelten Kronenethern<sup>[39-41]</sup> zur Komplexierung von Alkali- und Erdalkalimetallionen vorliegt, entfällt eine entropisch ungünstige Konformationsänderung des Rezeptors.<sup>[42]</sup> Weitere wichtige Beispiele für gut präorganisierte Rezeptoren sind Kryptanden,<sup>[43]</sup> Cyclophane,<sup>[21, 44-46]</sup> Cyclodextrine,<sup>[47-49]</sup> Carceranden<sup>[50, 51]</sup> und Kryptophane<sup>[52-54]</sup>. Auch die von Chen und Whitlock entwickelten Coffeinrezeptoren **1** und **2** sind ein Beispiel für den entscheidenden Einfluss der Präorganisation des Rezeptors auf die Komplexierung (Abbildung 1.9).<sup>[55]</sup>

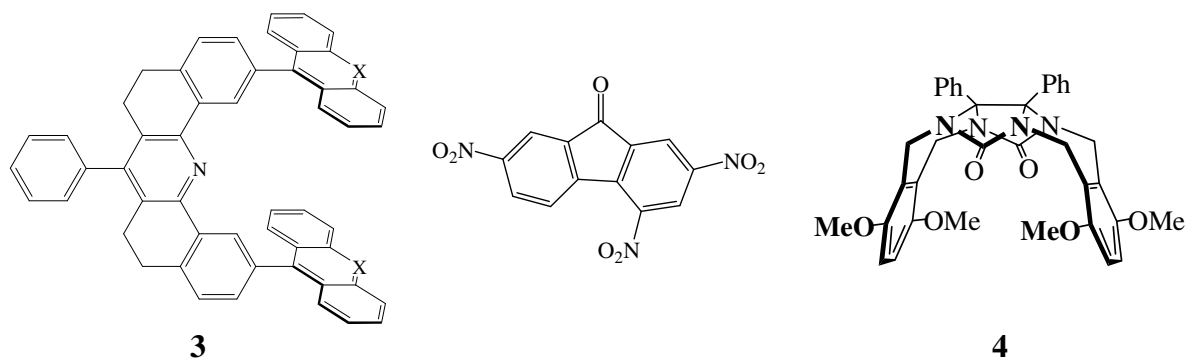


**Abbildung 1.9** Strukturen der molekularen Pinzetten **1** und **2** mit Coffeineinheiten nach Chen und Whitlock sowie des Gastmoleküls 1,3-Dihydroxynaphthalin-2-carbonsäure.

Durch den Coffeinrezeptor mit rigider Spacereinheit **2** wird 1,3-Dihydroxynaphthalin-2-carbonsäure deutlich effektiver gebunden ( $K_a = 10^4 \text{ M}^{-1}$ ) als durch den Coffeinrezeptor mit flexibler Spacereinheit **1** ( $K_a = 10^3 \text{ M}^{-1}$ ). Chen und Whitlock führten am Beispiel dieser Coffeinrezeptoren aufgrund ihrer Funktionsweise erstmals den Begriff molekulare Pinzette ein, in der Seitenwände durch eine rigide oder flexible Spacereinheit miteinander verknüpft sind.<sup>[55]</sup>

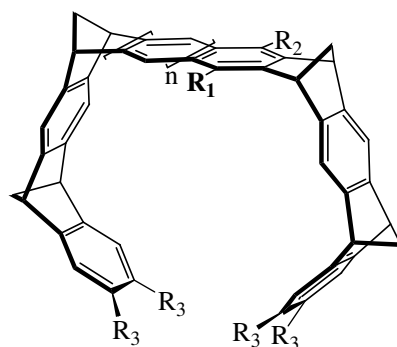
Die von Zimmermann *et al.* entwickelten Pinzetten des Typs **3**, welche Aciridin-, Anthracen- oder Phenanthren-Seitenwände besitzen, bilden mit elektronenarmen polycyclischen Nitroaromaten wie 2,4,7-Trinitrofluorenon stabile EDA-Komplexe (Abbildung 1.10).<sup>[56-59]</sup>

Nolte *et al.* synthetisierten die Klammer des Typs **4** mit einer Glycolurileinheit, an die aromatische Einheiten anneliert sind.<sup>[60]</sup> Auch diese Klammern sind zum Einschluss elektronenarmer aromatischer Verbindungen über  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen befähigt.



**Abbildung 1.10** Strukturen von *links*: der molekularen Pinzette **3** nach Zimmermann (X = CH, N); *Mitte*: Gastmolekül 2,4,7-Trinitrofluorenon; *rechts*: molekulare Klammer **4** nach Nolte.

Benkhoff<sup>[61, 62]</sup> gelang erstmals die Synthese der tetramethylenüberbrückten Pinzetten **5** und **6** (Abbildung 1.11), die aus Norbornadien- Benzol- und Naphthalineinheiten bestehen und mit Hilfe des von Stoddart entwickelten Prinzipes eines molekularen LEGO's hergestellt werden.<sup>[63, 64]</sup> Die Pinzetten **5** und **6** sind schwache Rezeptoren und bilden mit aromatischen und aliphatischen Gastmolekülen nur wenig stabile Komplexe.



$n = 0$ ;  $R_1 = R_2 = \text{OMe}$ ;  $R_3 = \text{CO}_2\text{Me}$  : **5**

$n = 1$ ;  $R_1 = R_2 = \text{OMe}$ ;  $R_3 = \text{CO}_2\text{Me}$  : **6**

$n = 0$ ;  $R_3 = \text{H}$  : **7**

$n = 1$ ;  $R_3 = \text{H}$  : **8**

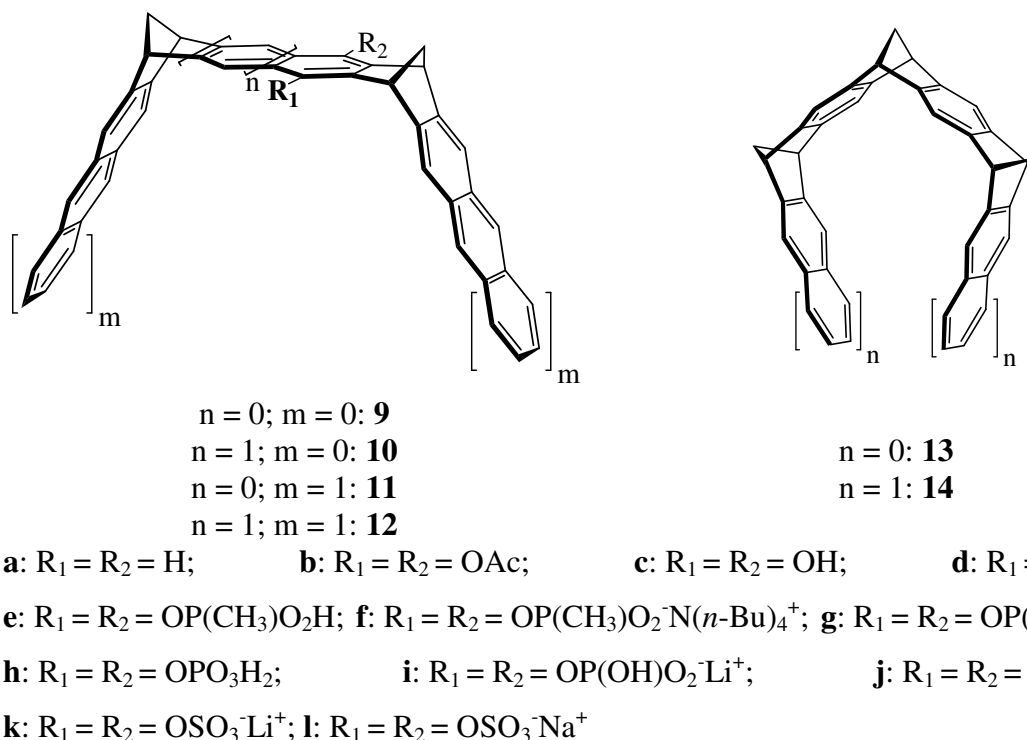
**a:**  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ; **b:**  $R_1 = R_2 = \text{OAc}$ ; **c:**  $R_1 = R_2 = \text{OH}$ ; **d:**  $R_1 = R_2 = \text{OMe}$ ;

**e:**  $R_1 = R_2 = \text{OP(O)(CH}_3\text{)(OCH}_3\text{)}$ ; **g:**  $R_1 = R_2 = \text{OP(CH}_3\text{)O}_2\text{Li}^+$

**Abbildung 1.11** Molekulare Pinzetten

Kamieth<sup>[65, 66]</sup> und Burkert<sup>[66, 67]</sup> gelangen basierend auf den Arbeiten von Benkhoff die Synthese der an den terminalen Benzolringen unsubstituierten Pinzetten **7a-d** und **8a,b,d**. Im Gegensatz zu den carbmethoxysubstituierten Derivaten **5** und **6** bilden die Pinzetten **7** und **8** stabile Wirt-Gast-Komplexe mit einer Vielzahl von elektronenarmen aromatischen und aliphatischen Gästen. Dabei bilden die Naphthalin-Pinzetten vom Typ **8** bevorzugt Komplexe mit aromatischen Gastmolekülen und die Benzolpinzetten vom Typ **7** mit aliphatischen Gastmolekülen. Die beobachtete Selektivität bei den Pinzettentypen gegenüber elektronenarmen Gastmolekülen konnte durch Berechnungen der elektrostatischen Potentialoberfläche (EPS) mittels quantenchemischer Rechenmethoden (AM1, DFT, ab initio) erklärt werden.<sup>[68, 69]</sup> Es wurde ein auffällig stark negatives Potential - entsprechend einer hohen Elektronendichte - auf der konkaven Seite der Rezeptoren gefunden. Bei Berechnung der EPS's der akzeptorsubstituierten neutralen und kationischen Substrate wurde, wie erwartet, ein hoher positiver Wert - entsprechend einer geringen Elektronendichte - gefunden. Es besteht somit eine ausgeprägte Komplementarität der elektrostatischen Potentiale zwischen

den Rezeptoren **7** und **8** gegenüber den akzeptorsubstituierten neutralen und kationischen Substraten.



**Abbildung 1.12** Molekulare Klammern nach Klärner *et al.*.

Zur Untersuchung des Einflusses der Rezeptortopologie auf die Substratselektivität, wurde die Zahl der Methylenbrücken von vier in den Pinzetten **5 - 8** auf zwei in den Klammern **9 - 12** reduziert (Abbildung 1.12).<sup>[70, 71]</sup> Panitzky<sup>[71]</sup> gelang erstmals die Synthese der dimethylen-überbrückten Klammern des Typs **9**. Die molekularen Klammern komplexieren ähnlich wie die molekularen Pinzetten selektiv elektronenarme Substrate, was mit ihren den Pinzetten ähnlich negativen elektrostatischen Potentialoberflächen erklärt werden kann.

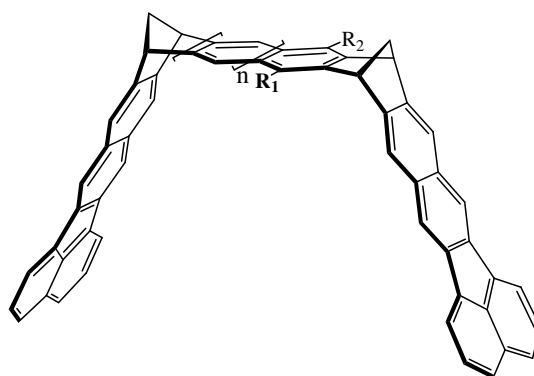
Die molekularen Klammern sind wegen ihrer offeneren Struktur weniger selektiv gegenüber Größe und Form der Substrate als die molekularen Pinzetten. Wegen der offeneren Struktur muss der Abstand der Seitenarme der Klammern bei der Komplexbildung komprimiert werden, was eine energetisch ungünstige Bindungswinkeldeformation in den Norbornadieneinheiten erfordert.<sup>[70, 71]</sup> Ebenso scheint hier die geringere Zahl von van-der-Waals-Kontaktflächen gegenüber der Benzol - bzw. Naphthalinpinzette ein Grund für die schwächeren Komplexbildungseigenschaften der Klammern des Typs **9** zu sein. Einen bedeutenden Einfluss üben die Substituenten an der zentralen Spacereinheit auf die Komplexbildungseigenschaften der molekularen Klammern aus.<sup>[70]</sup> Durch Ersatz der Acetoxy- durch Methoxysubstituenten in

der Klammer **9d** werden die Substrate schwächer gebunden. Der Grund dafür ist, dass die Methoxygruppen die Kavität abschirmen, während die Acetoxysubstituenten mit ihrem Carbonylsauerstoffatom attraktive Wechselwirkungen mit dem Substratmolekül eingehen können. Die hydroxysubstituierte Klammer **9c** stellt einen noch effektiveren Rezeptor dar, da die Hydroxygruppen zusätzlich Wasserstoffbrückenbindungen zum Substrat ausbilden können.

Die Annelierung weiterer aromatischer Ringe gelang Kahlert<sup>[72]</sup> mit der Synthese einer molekularen Klammer mit Anthracenseitenwänden (**11**). Diese Klammer weist gegenüber den Klammern des Typs **9** verbesserte Komplexierungseigenschaften auf, was auf die Erweiterung der  $\pi$ -Kontaktflächen zurückzuführen ist. Die sehr viel flexibleren Anthracenseitenwände ermöglichen außerdem eine gegenüber den Klammern **9** verbesserte Adaption an das Substratmolekül. Verglichen mit den Pinzetten **7** und **8** ist die Klammer **9** jedoch ein schwächerer Rezeptor.<sup>[35]</sup>

Um die Lücke zwischen den dimethylen- und tetramethylenüberbrückten Rezeptoren zu schließen, synthetisierte Lobert die trimethylenüberbrückten Klammern **13** und **14**. Deren Komplexierungseigenschaften sind stärker als die der Benzolpinzette **7**.<sup>[73, 74]</sup> Wegen ihrer offeneren Struktur stellt die trimethylenüberbrückte Klammer **14** anders als die Naphthalinpinzette **8** gegenüber sterisch anspruchsvolleren Substraten einen besseren Rezeptor dar.

Auch die kürzlich von Campaña Kuchenbrandt synthetisierten Klammern mit Fluoranthren-Seitenwänden (u. a. **15**) dienen der Untersuchung des Einflusses einer erweiterten van-der-Waals-Kontaktfläche bei der Komplexierung aromatischer Substrate wie z.B. TNF (Abbildung 1.13).<sup>[75]</sup>



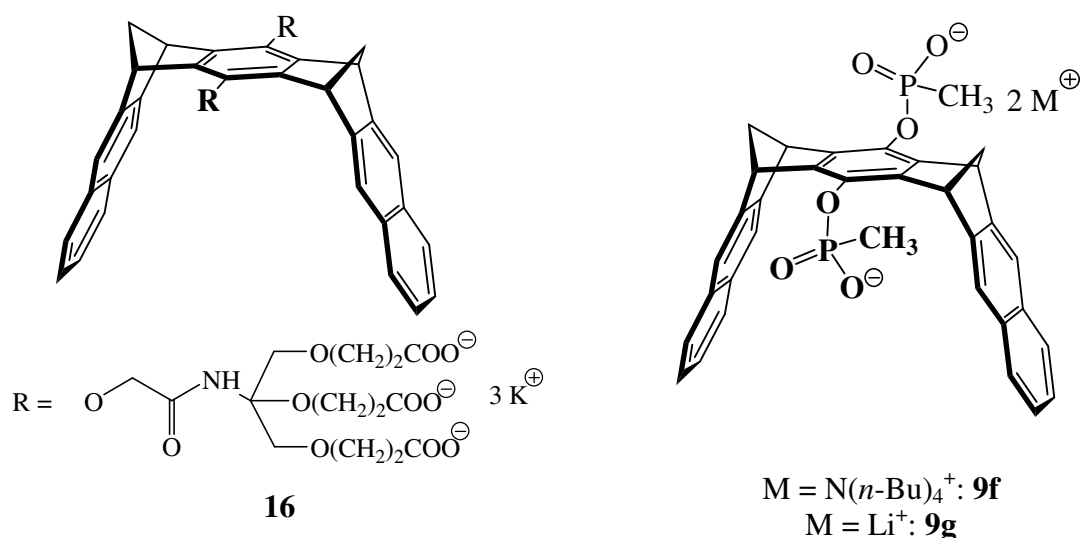
$n = 0, 1; n = 0$ : **15**

**b**:  $R_1 = R_2 = \text{OAc}$ ; **c**:  $R_1 = R_2 = \text{OH}$ ; **d**:  $R_1 = R_2 = \text{OMe}$

**Abbildung 1.13** Molekulare Klammern mit Fluoranthren-Seitenwänden nach Klärner *et al.*.



stellte sich jedoch heraus, dass die Substituenten die Klammerkavität blockieren und damit die Komplexbildung beeinträchtigen.



**Abbildung 1.15** wasserlösliche molekulare Klammern.

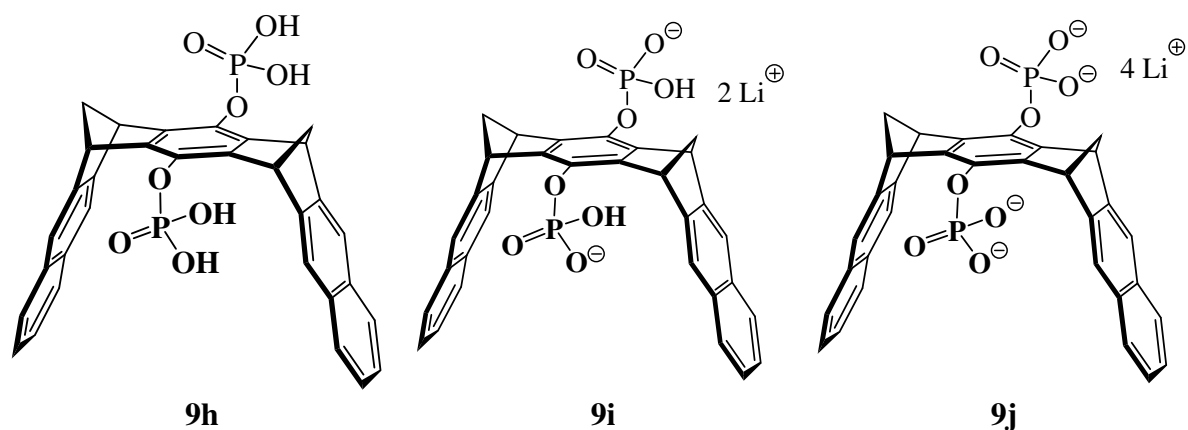
*links:* Klammer mit dendritischen Substituenten

*rechts:* Klammern mit Phosphonatsubstituenten.

Mit der molekularen Klammer mit Phosphonatsubstituenten (**9f**) ließ sich ein wasserlöslicher Rezeptor mit ausgezeichneten Eigenschaften herstellen.<sup>[80]</sup> **9f** bildet sehr stabile Komplexe mit elektronenarmen aromatischen Substraten, hier besonders mit Pyridiniumsalzen beispielsweise mit *N*-Methylnicotinamid (NMNA) (**82**), das häufig als Modellverbindung des von vielen Redoxenzymen genutzten Cofaktors NAD(P)<sup>+</sup> verwendet wird. Neben der Tatsache, dass die Phosphonatsubstituenten die Klammerkavität nicht abschirmen, sondern attraktive Wechselwirkungen mit den positiv polarisierten Gastmolekülen eingehen, ist die ausgeprägte Rezeptoreigenschaft außerdem auf den hydrophoben Effekt<sup>[81]</sup> zurückzuführen. Zusätzlich unterstützen die Phosphonatgruppen die molekulare Erkennung des Substrates, indem sie wie Pinzettenspitzen wirken und das Substratmolekül in der Klammerkavität festhalten.<sup>[82]</sup>

Casas Cartagena synthetisierte eine Reihe von Klammern, die ebenfalls Wasserlöslichkeit aufweisen. Hier sollen vor allem aufgrund der großen Ähnlichkeit zu den Phosphonat- und Phosphat-substituierten Klammern **9f,g** und **9i,j** die sulfatsubstituierten Klammern **9k** und **9l** genannt werden (vgl. Abbildung 1.12).<sup>[83]</sup>

## 1.4 Ziele der Arbeit

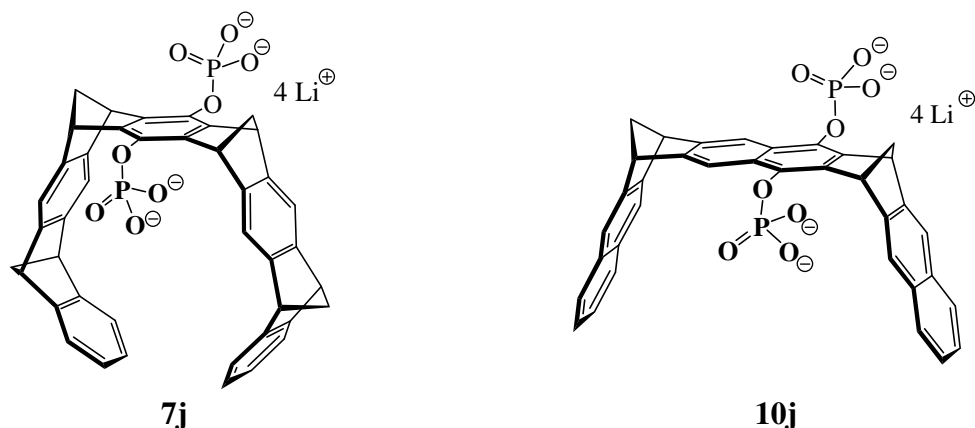


**Abbildung 1.16** Molekulare Phosphat-substituierte Klammern mit Naphthalin-Seitenwänden und Benzol-„Spacereinheit“.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die wasserlöslichen, Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j** (Abbildung 1.16) synthetisiert und hinsichtlich ihres Komplexierungsverhaltens gegenüber Nucleosiden und Nucleotiden sowie einigen weiteren ausgewählten biologisch wichtigen Substraten in einer systematischen Komplexierungsstudie in Wasser und im Phosphatpuffer untersucht werden. Die beiden Lithiumsalze **9i** und **9j** sind aus der freien Phosphorsäure **9h** (Abbildung 1.16) leicht zugänglich. Zahlreiche orientierende Syntheseveruche wurden bereits in der Diplomarbeit durchgeführt.<sup>[84]</sup> Von den Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j** wird erwartet, dass sie gegenüber den bekannten Phosphonat-substituierten Klammern **9f** und **9g** andere Rezeptoreigenschaften besitzen. Die beiden Salze **9i** und **9j** besitzen unterschiedliche pH-Werte in Wasser (pH = 4.5 und 8.5), so dass sie gegenüber der neutral reagierenden Phosphonatklammer die Untersuchung der supramolekularen Eigenschaften bei unterschiedlichen pH-Werten ermöglichen.

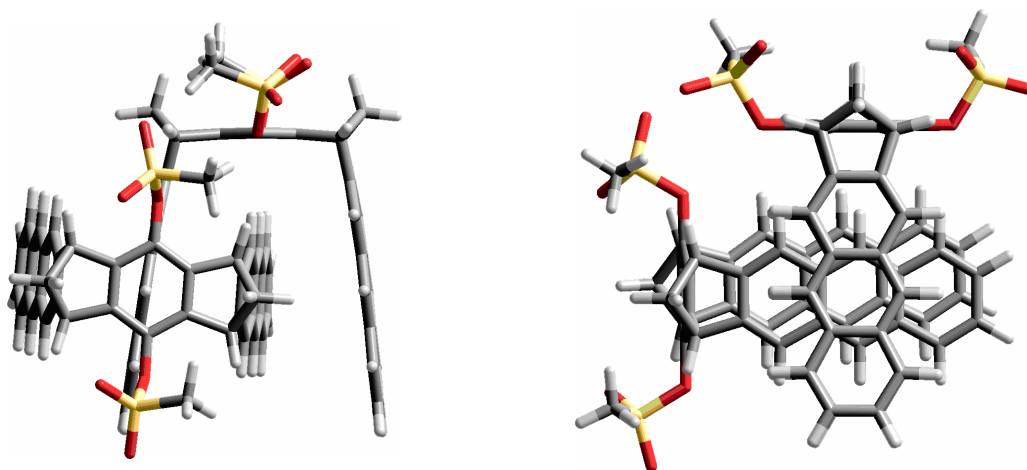
Weiterhin soll eine Phosphat-substituierte Pinzette des Typs **7j** (Abbildung 1.17) synthetisiert und auf ihre Rezeptoreigenschaften hinsichtlich der Komplexierung von Aminosäuren und Oligopeptiden untersucht werden und mit der Phosphonatpinzette **7g** verglichen werden. Die Phosphonat-substituierte Pinzette **7g** bildet sehr stabile Komplexe mit Aminosäuren und Oligopeptiden in  $\text{D}_2\text{O}$  und im Phosphatpuffer, wobei eine hohe Selektivität gegenüber Lysin und Arginin beobachtet wurde.<sup>[85]</sup>





**Abbildung 1.17** Molekulare Phosphat-substituierte Pinzette **7j** mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“ (*links*) und Phosphat-substituierte Klammer mit Naphthalin-Seitenwänden und Naphthalin-„Spacereinheit“ (**10j**) (*rechts*).

Neben der Phosphatklammer mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“ interessiert auch die Synthese und die supramolekularen Eigenschaften einer Phosphat-substituierten Klammer mit zentraler Naphthalin-„Spacereinheit“ **10j** (Abbildung 1.17). **10j** sollte im Vergleich zu den Benzolklammern **9i,j** selektiv sterisch anspruchsvollere Substrate binden.



**Abbildung 1.18** Die in einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche (MacroModel 6.5, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> ermittelte Minimumstruktur des Dimers **[11]<sub>2</sub>** (R = OP(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub><sup>-</sup>). *Links* Front-; *rechts* Seitenansicht.

Es ist bekannt, dass einige wasserlösliche molekulare Pinzetten und Klammern verschieden stabile Selbstassoziate bilden, die eine Dimerenstruktur aufweisen (Abbildung 1.18).<sup>[86]</sup> So findet man für die Phosphonat-substituierte Anthracenklammer mit Benzol-„Spacereinheit“ **11g** in Wasser eine Dimerisierungskonstante von  $K_{\text{dim}} = 1.6 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$  und für die Phosphonat-substituierte Pinzette mit Naphthalin-„Spacereinheit“ **8g** von  $K_{\text{dim}} = 22.8 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ .

Diese Rezeptoren bilden dennoch sehr stabile Komplexe z.B. mit NMNA (**82**) in Wasser ( $K_a = 0.85 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$  mit der Klammer **11g** sowie  $K_a = 0.89 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$  mit der Pinzette **8g**). Die starke Dimerisierung der Rezeptoren **11g** und **8g** verhindert also die Wirt-Gast-Assoziation nicht, sondern beeinträchtigt diese lediglich. Daher müssen auch die Phosphatklammern **9i,j** auf ihre Selbstassoziationseigenschaften untersucht werden. Zwar bildet die Phosphonatklammer **9g** ein nur wenig stabiles Dimer in gepufferter, wässriger Lösung ( $K_{\text{dim}} \leq 30 \text{ M}^{-1}$ ), jedoch können die Substituenten eine entscheidende Rolle bei der Stabilisierung des Dimers spielen, so dass die Phosphatklammern **9i,j** möglicherweise stabilere Dimer ausbilden.

Um die Eigenschaften der verschiedenen Rezeptoren bezüglich der Komplexierung verschiedener Substrate sinnvoll vergleichen zu können, muss immer das Selbstassoziationsverhalten der Rezeptoren berücksichtigt werden. Hier wäre vor allem eine quantitative Aussage über den Einfluss des Selbstassoziationsverhaltens der Rezeptoren auf die Rezeptor-Substrat-Assoziation durch mathematische Berücksichtigung der Selbstassoziationskonstante ( $K_{\text{dim}}$ ) von Interesse.

## 2 Durchführung

### 2.1 Synthese Phosphat-substituierter molekularer Naphthalinklammern mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“

#### 2.1.1 Synthese von molekularen Klammern mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“ und Naphthalinseitenwänden

Das Gerüst der bisher synthetisierten molekularen Klammern besteht formal aus einer zentralen „Spacereinheit“, an die verschiedene Seitenarme anneliert sind.<sup>[70, 71, 87]</sup> Die in dieser Arbeit synthetisierten Klammern bestehen entweder aus einer Benzol- oder Naphthalin-„Spacereinheit“, an die Naphthalinseitenwände anneliert sind. Die Synthese der zentralen Benzol-„Spacereinheit“ **18b** erfolgt nach einem vierstufigen, linearen Syntheseweg, wie Abbildung 2.1 zeigt. Eine Diels-Alder-Reaktion von *p*-Benzochinon (**19**) mit Cyclopentadien (**20**) führt zum 1:1-Addukt **21**, das unter Basenkatalyse zum Hydrochinonsystem **22** enolisiert wird. Durch Oxidation von **22** mit *p*-Benzochinon (**19**) wird das Chinon **23** erhalten, das in einer weiteren Diels-Alder-Reaktion mit Cyclopentadien (**20**) zum Isomerengemisch bestehend aus *syn*- und *anti*-**24** umgesetzt wird. Durch fraktionierende Kristallisation kann nahezu reines *syn*-**24** erhalten werden, welches durch Enolisierung und anschließende Acetylierung in das Bisdienophil **18** überführt wird.

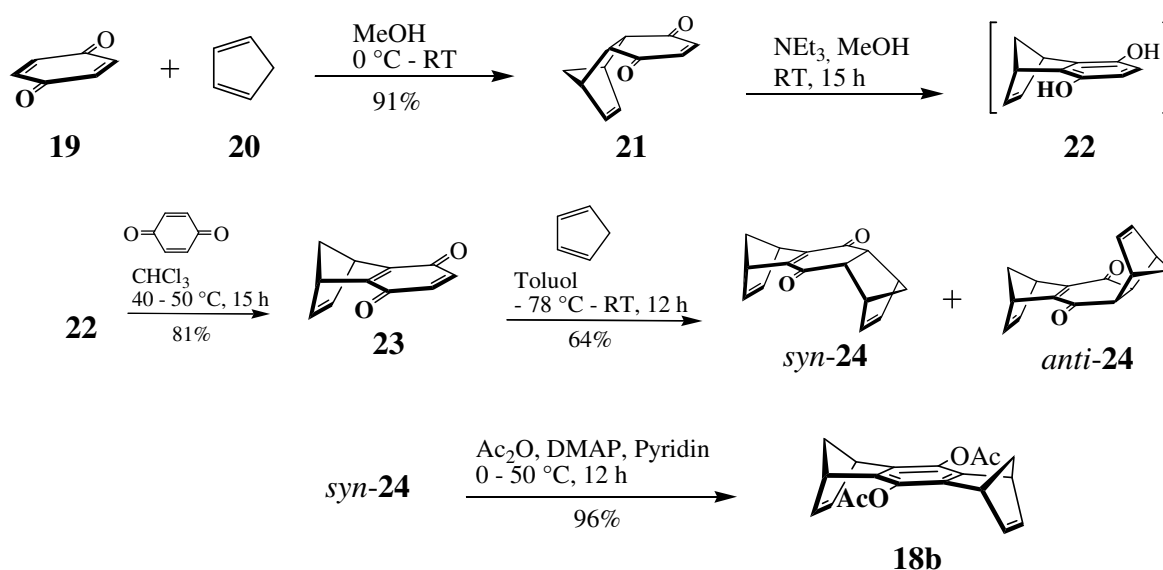


Abbildung 2.1 Schema zur Darstellung des Diacetoxybenzol-„Spacers“ **18b**.

Die molekularen Klammern des Typs **9** und **10** ließen sich mit Hilfe der von Cava *et al.*<sup>[88, 89]</sup> entwickelten und von Paddon-Row *et al.*<sup>[90]</sup> später benutzten Methode zur Annelierung von Naphthalin an Norbornadien-Systeme aufbauen.  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-*o*-xylol (**25**) reagiert zunächst unter den in Abbildung 2.2 gezeigten Reaktionsbedingungen mit dem beigefügten Natriumiodid in einer Finkelstein-Reaktion zum *o*-Chinodimethan **26**, das einer elektrocyclischen Ringschlussreaktion unter Bildung von Dibrombenzocyclobuten (**27**) unterliegt. **26** wird in Gegenwart des Bisdienophils **18** in einer Diels-Alder-Reaktion abgefangen.<sup>[70, 71, 87]</sup> Beide Norbornen-Doppelbindungen reagieren mit **26** zu dem Tetrabrombisaddukt **28**, das unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist und einer vierfachen HBr-Eliminierung unter Ausbildung der molekularen Klammer **9** unterliegt. In dieser Arbeit wird die molekulare Klammer **9** mit der zentralen Diacetoxybenzol-“Spacereinheit“ hergestellt und für weitere Klammer-Synthesen als Ausgangsprodukt verwendet.

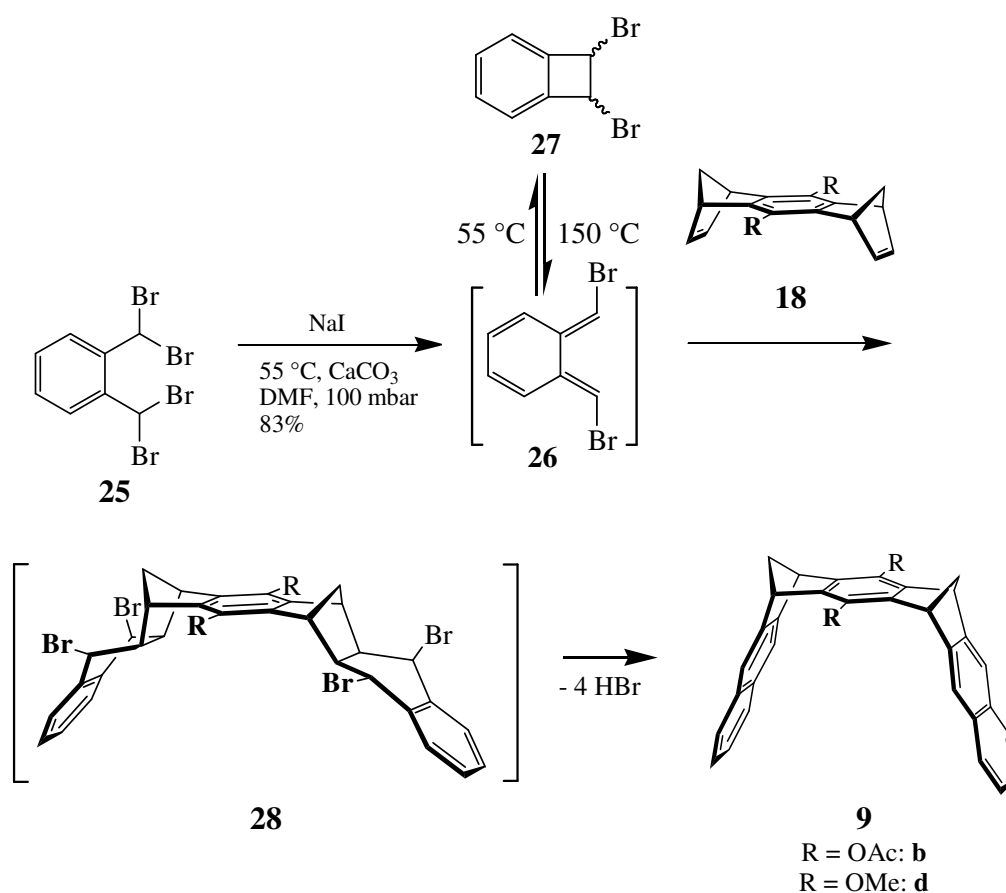
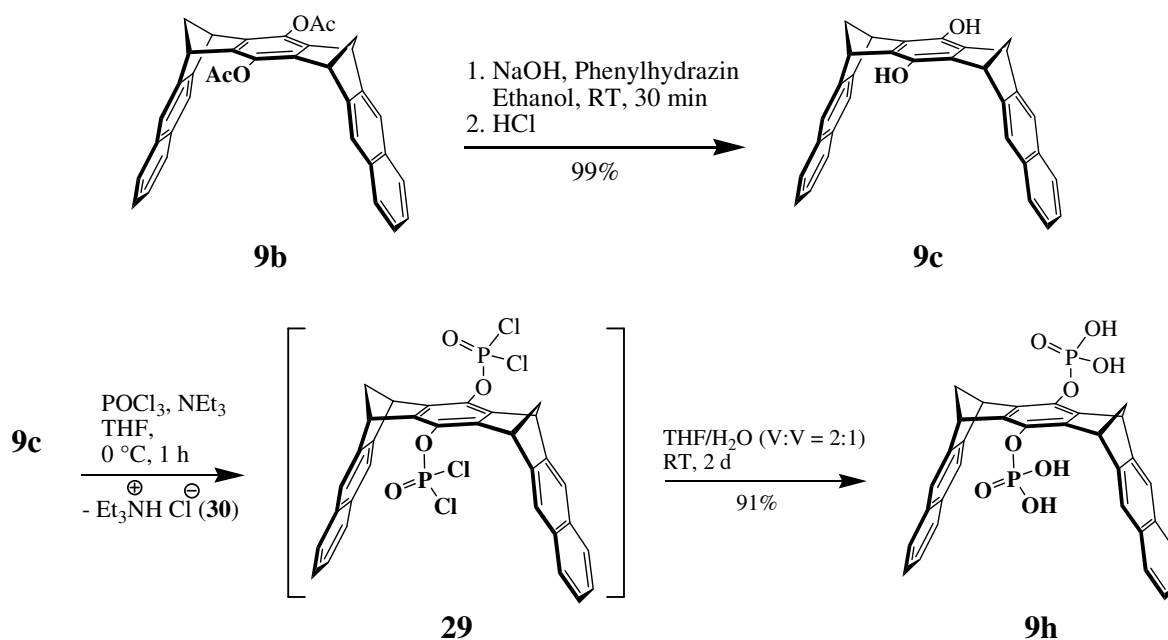


Abbildung 2.2 Schema zur Darstellung der molekularen Klammern.

## 2.1.2 Synthese der Bisdihydrogenphosphatklammer **9h**

Die freie Säure **9h**, die als Vorläufer zur Darstellung der wasserlöslichen Lithiumsalze **9i** und **9j** dient, wurde bereits in der Diplomarbeit<sup>[84]</sup> über den in Abbildung 2.3 gezeigten zweistufigen Syntheseweg dargestellt. Hier wurde die Synthese der entsprechenden Phosphonat-substituierten Klammer **9e** als Vorbild genutzt.<sup>[80]</sup>



**Abbildung 2.3** Schema zur Darstellung der Phosphorsäure **9h** über einen zweistufigen Syntheseweg aus der acetoxysubstituierten Klammer **9b**.

Da in der Diplomarbeit mit 82% bereits eine zufrieden stellende Ausbeute erzielt werden konnte, sollte die Synthese vor allem dahingehend verbessert werden, dass **9h** in möglichst hoher Reinheit erhalten wird. Dabei liegt das Hauptproblem in der Abtrennung des bei der Synthese anfallenden Nebenproduktes Triethylammoniumchlorid (**30**). Zwar fällt ein Großteil dieses Nebenproduktes aus dem verwendeten Lösungsmittel THF aus und kann durch Filtration entfernt werden, jedoch bleibt ein Teil darin gelöst.

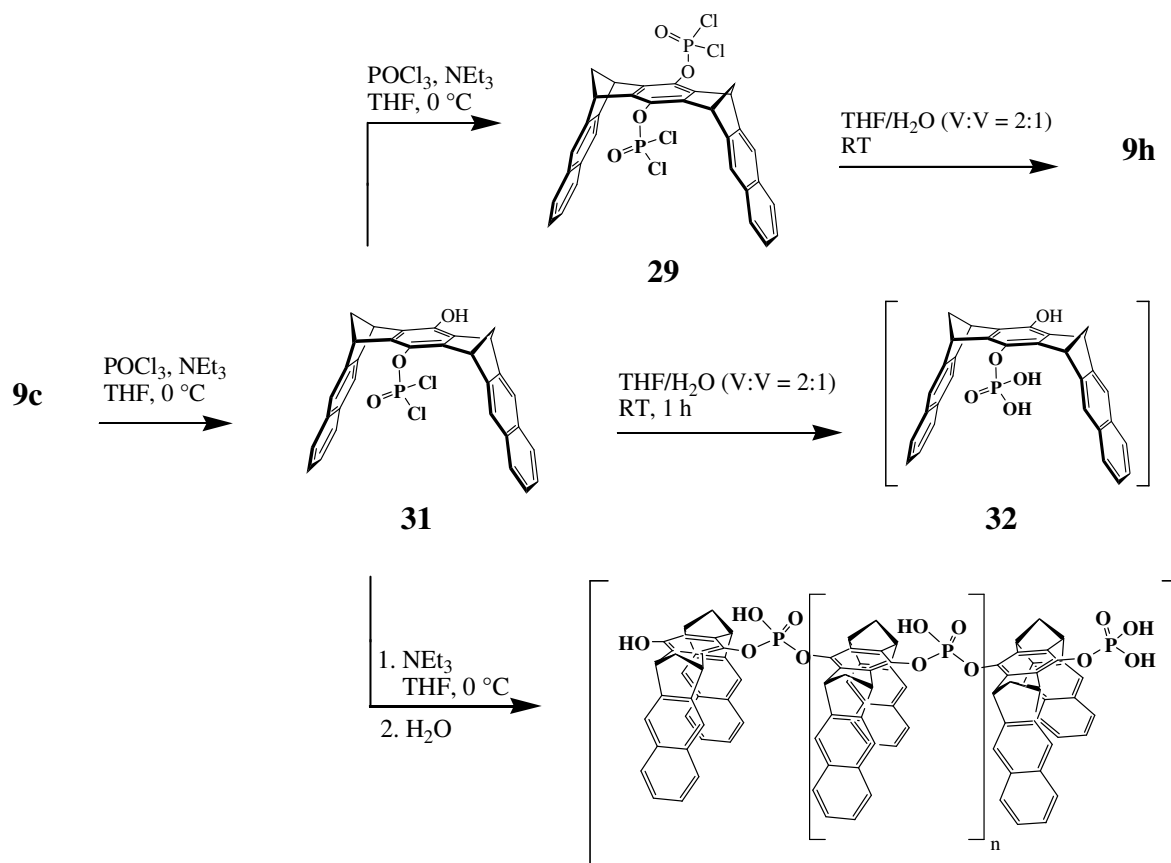
In der Diplomarbeit wurde die Phosphatklammer **9h** wie folgt dargestellt: Die Hydrochinonklammer **9c** wird unter Argonatmosphäre in wasserfreiem THF gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Es werden in der Reihenfolge 4 Moläquivalente  $\text{POCl}_3$  und 2.5 Moläquivalente wasserfreies Triethylamin zugegeben und 2.5 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Das bei der Reaktion ausgefallene Triethylammoniumchlorid (**30**) wird durch Filtration über eine G4-Glasfilterfritte abgetrennt. Das Filtrat wird mit 2.5%iger HCl-Lsg versetzt und 2 d bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das THF im Rotationsverdampfer im Vakuum vollständig abdestilliert. Der dabei ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, und zur Entfernung noch vorhandener Reste an Triethylammoniumchlorid (**30**) durch wiederholtes Aufschlämmen in 2.5%iger HCl-Lsg gewaschen, wieder abfiltriert und getrocknet. **9h** wird hierdurch in 82%iger Ausbeute erhalten.

Es stellte sich jedoch heraus, dass das in der Diplomarbeit angewandte Verfahren zur Entfernung des Triethylammoniumchlorids (**30**) nicht immer reproduzierbar ist. Der Grund hierfür liegt vermutlich darin, dass das Nebenprodukt **30** mit **9h** nicht-kovalente Wechselwirkungen eingeht, wie sie schon bekannt sind. Polkowska zeigte, dass die Phosphonatklammer **9g** einen stabilen Komplex mit dem Tetra-*n*-butylammoniumion in D<sub>2</sub>O eingeht ( $K_a = 4000 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>[81]</sup> Außerdem bildet **9h** vermutlich durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen Aggregate, in denen **30** eingeschlossen wird.

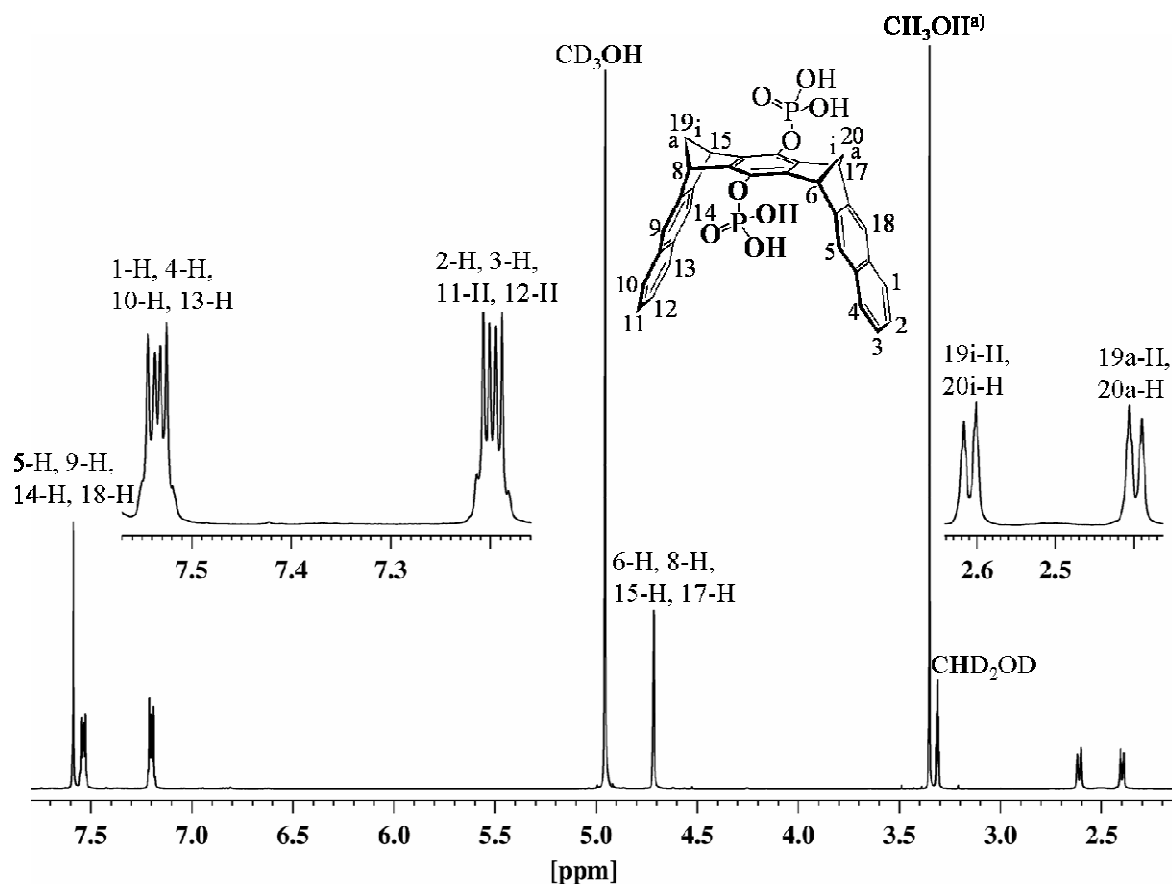
Das Säurechlorid **29** sollte keine Aggregate bilden. Es wurde daher versucht, **30** bereits auf der Stufe des Säurechlorids **29** abzutrennen. Hierzu wird das durch Filtration der Reaktionsmischung erhaltene Filtrat durch Abkondensation des Lösungsmittels und des Überschusses an Phosphoroxychlorid und Triethylamin im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur zur Trockne eingeengt. Der hauptsächlich aus dem wasserunlöslichen Säurechlorid **29** und dem wasserlöslichen Ammoniumsalz **30** bestehende feste Rückstand wird mit 2.5%iger HCl-Lsg gründlich gewaschen. Da eine heterogene Reaktion von **29** zur freien Säure **9h** sehr langsam verläuft, entstehen beim Waschvorgang nur geringe Mengen **9h**. Tatsächlich konnte durch diese Methode **30** vollständig entfernt werden. Zur Umsetzung von **29** zum Produkt **9h** wird **29** dann in einer THF/Wasser-Mischung (V:V = 2:1) gelöst und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das THF abdestilliert, wobei **9h** ausfällt. Der Feststoff wird über eine G4-Glasfilterfritte abfiltriert und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Die Synthese der Phosphorsäure-substituierten Klammer **9h** liefert außerdem aromatische Nebenprodukte, die im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum Signale im Bereich von 6.8 ppm ergeben. Bei diesen Nebenprodukten könnte es sich um Oligomere bzw. Polymere handeln, deren Entstehung in der nachfolgenden Abbildung veranschaulicht wird.



**Abbildung 2.4** Mögliche Bildung von Dimeren ( $n = 0$ ) bzw. Polymeren ( $n = 1 - \infty$ ) aus **31**.

Bei der Phosphorylierung der Hydrochinonklammer **9c** mit Phosphoroxychlorid wird zunächst eine Hydroxygruppe phosphoryliert, wobei intermediär die monophosphorylierte Klammer **31** entsteht. Diese reagiert dann mit einem weiteren  $\text{POCl}_3$ -Molekül zum gewünschten Säurechlorid **29**. Ebenso denkbar ist es jedoch, dass **31** mit einem oder mehreren weiteren Molekülen der Klammer **31** zu den in Abbildung 2.4 gezeigten Oligomeren bzw. Polymeren reagiert. Letztere Reaktion ist umso wahrscheinlicher, je weniger Phosphoroxychlorid zugegen ist. In dieser Arbeit wird daher ein großer Überschuss an Phosphoroxychlorid (14 Moläquivalente) verwendet. Tatsächlich wird dadurch die Bildung der Nebenprodukte, bei denen es sich vermutlich um die in Abbildung 2.4 gezeigten Oligomere bzw. Polymere handelt, nahezu vollständig unterdrückt. Die freie Säure **9h** kann auf diese Weise in 91%iger Ausbeute rein dargestellt werden. Die Charakterisierung von **9h** erfolgte durch NMR-, ESI-Massen-, IR- und UV-Spektroskopie (siehe Kapitel 4.2.1). Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Phosphatklammer **9h** zeigt Abbildung 2.5.



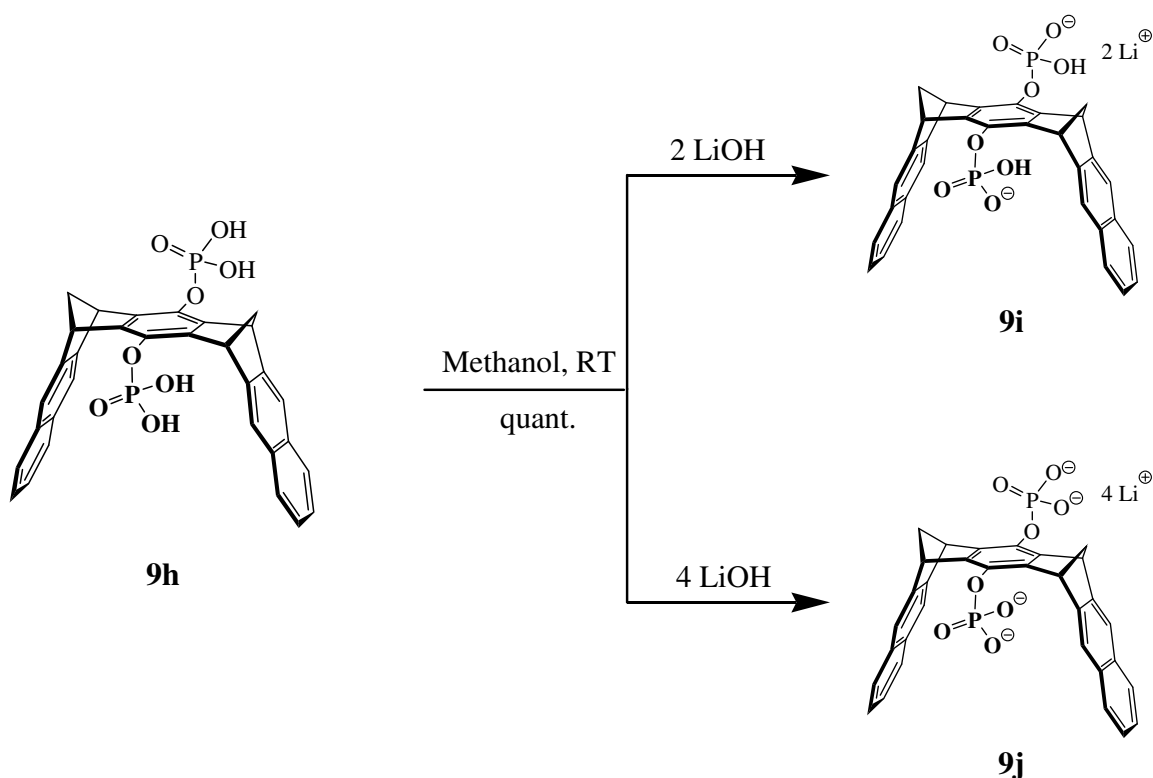
**Abbildung 2.5** Zuordnung der Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) der Phosphatklammer **9h**.

<sup>a)</sup> synthesebedingter Anteil Methanol

### 2.1.3 Synthese der wasserlöslichen Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j**

Um Untersuchungen der supramolekularen Eigenschaften in wässriger Lösung durchführen zu können, wurden die wasserlöslichen Derivate **9i,j** bereits in der Diplomarbeit synthetisiert. Zur Darstellung des Bishydrogenphosphates **9i** wird **9h**, wie in Abbildung 2.6 gezeigt, mit zwei Moläquivalenten und zur Darstellung des Bisphosphates **9j** mit vier Moläquivalenten Lithiumhydroxidmonohydrat in Methanol umgesetzt.

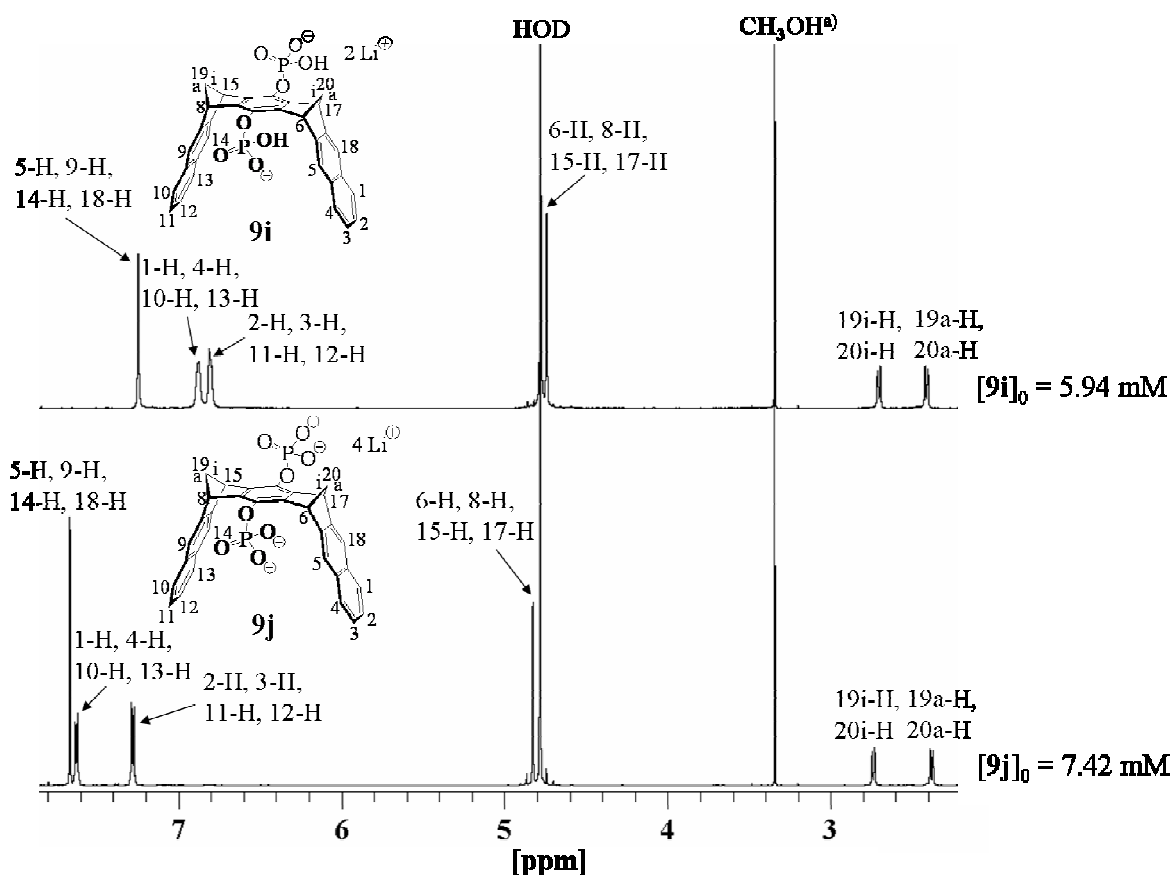




**Abbildung 2.6** Schema zur Darstellung der wasserlöslichen Phosphat-substituierten Klammern **9i,j**.

Durch Abdestillieren des Lösungsmittels werden **9i** bzw. **9j** als Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten. Im Unterschied zu der in der Diplomarbeit beschriebenen Darstellungsweise, wird zur Sicherstellung der korrekten Stöchiometrie der synthesebedingte Methanolgehalt der freien Säure **9h** berücksichtigt und daher entsprechend geringere Mengen an Lithiumhydroxidmonohydrat eingesetzt.

Die Charakterisierung der wasserlöslichen Phosphatklammern **9i** und **9j** erfolgte durch NMR-, ESI-Massen-, IR- und UV-Vis-Spektroskopie (siehe Kapitel 4.2.5). Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Klammern sind im Vergleich in Abbildung 2.7 dargestellt.



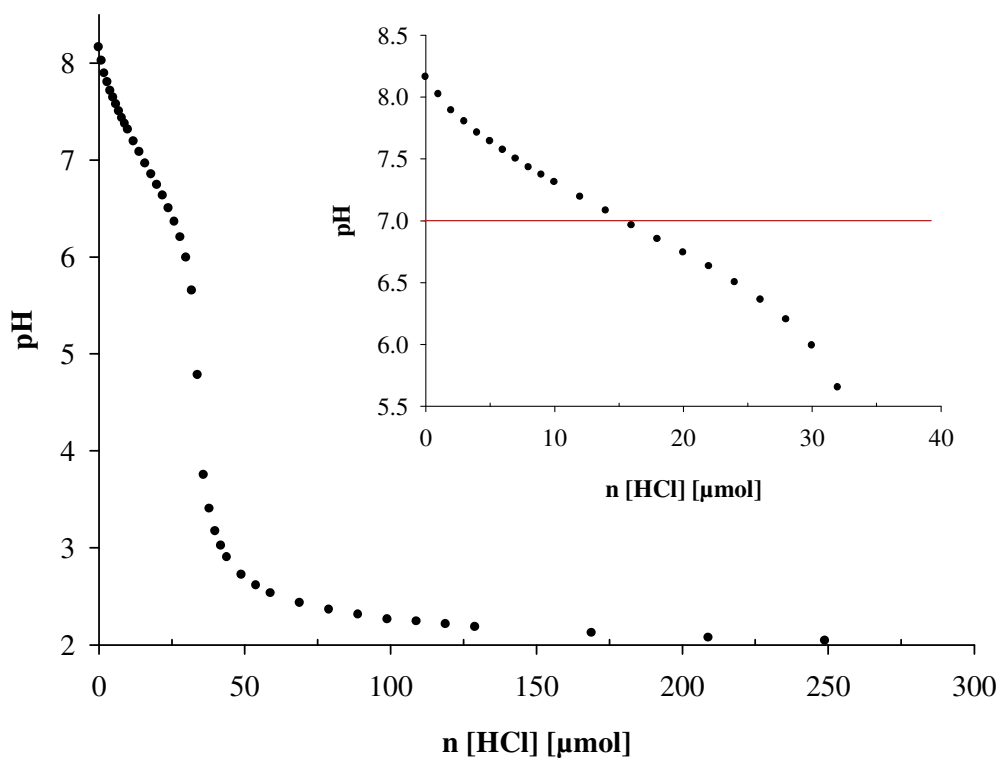
**Abbildung 2.7**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) der Phosphatklammern **9i** (oben) und der **9j** (unten) im Vergleich.

<sup>a)</sup> synthesebedingter Anteil Methanol

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der beiden Phosphatklammern **9i** und **9j** in  $\text{D}_2\text{O}$  unterscheiden sich deutlich voneinander. Insbesondere die Signale der Naphthalinseitenwände der Klammer **9i** sind im Vergleich zu den entsprechenden Signalen der Klammer **9j** zu hohem Feld verschoben und verbreitert. Dieses Phänomen ist ein Indiz für eine mögliche Eigenassoziation der Klammer **9i** in  $\text{D}_2\text{O}$ . Das  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signal der beiden Klammern in  $\text{D}_2\text{O}$  unterscheidet sich ebenfalls voneinander (- 2.99 ppm für **9i** und 0.95 ppm für **9j**). Dies kann vor allem damit erklärt werden, dass die beiden Klammern unterschiedliche Ladungsdichten an den Phosphatsubstituenten besitzen.

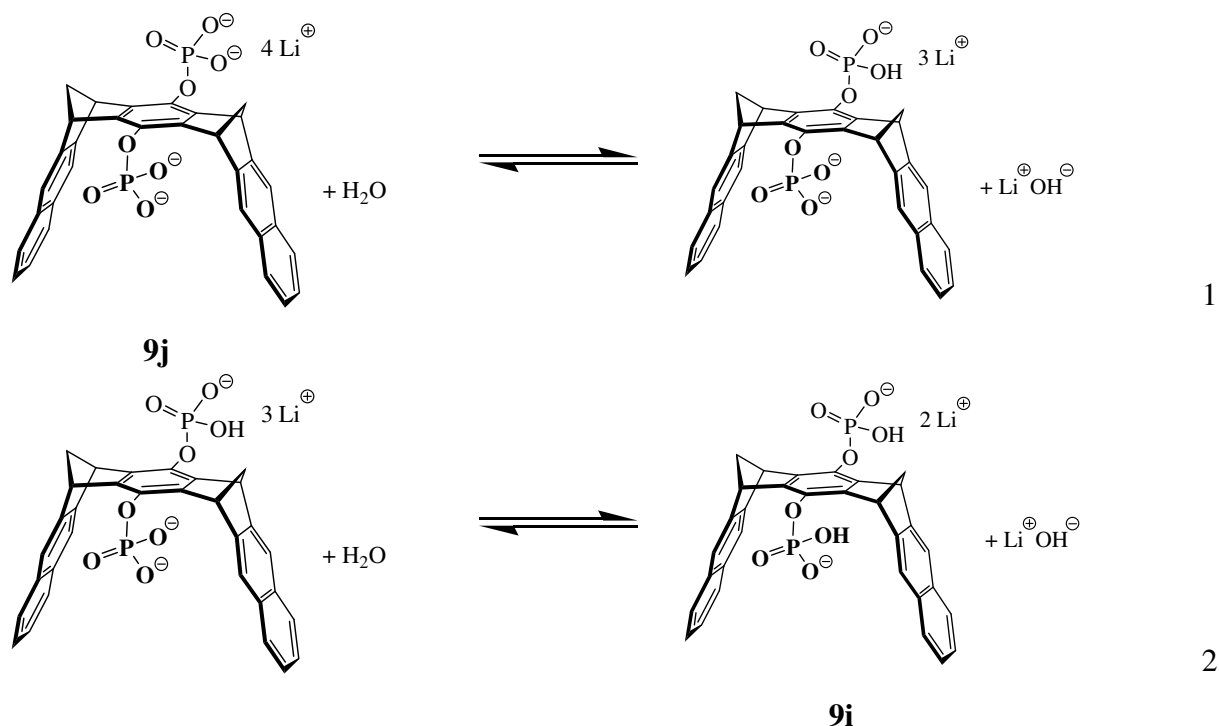
### 2.1.3.1 Säure- bzw. Baseeigenschaften von **9i** und **9j**

Das Bishydrogenphosphat **9i** reagiert in Wasser sauer ( $\text{pH} = 4.5$ ,  $[\mathbf{9i}] = 3.77 \text{ mM}$ ), während das Bisphosphat **9j** basisch reagiert ( $\text{pH} = 8.5$ ,  $[\mathbf{9j}] = 5.30 \text{ mM}$ ), wie es von ihren anorganischen Analoga bekannt ist. Zur Bestimmung der  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte der Phosphatklammer wurde eine potentiometrische Titration von **9j** durchgeführt. Zu einer Lösung von **9j** in bidestilliertem Wasser wird schrittweise eine  $0.01 \text{ M}$  HCl-Maßlösung titriert. Abbildung 2.8 zeigt die Abhängigkeit des pH-Wertes vom Verbrauch an HCl-Maßlösung ( $c = 0.01 \text{ M}$ ) bei der potentiometrischen Titration von **9j** in Wasser.



**Abbildung 2.8** Abhängigkeit des pH-Wertes vom Verbrauch an HCl-Maßlösung ( $c = 0.01 \text{ M}$ ), die zu einer Lösung aus **9j** in bidestilliertem Wasser titriert wurde. Die rote Gerade im Ausschnitt des Diagramms demonstriert die graphische Abschätzung des  $\text{pK}_\text{S}$ -Wertes zu  $\text{pK}_\text{S} \approx 7$

In Wasser liegt ein Gleichgewicht zwischen **9i** und **9j** vor. Dieses Gleichgewicht setzt sich aus zwei gekoppelten Säure-Base-Gleichgewichten zusammen:

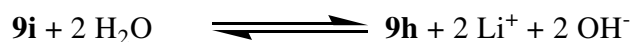


Wegen der sehr ähnlichen  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Werte der in den Gleichungen 1 und 2 gezeigten Gleichgewichte liefert die Titrationskurve lediglich einen pH-Sprung, welcher der Protonierung von **9j** zu **9i** entspricht. Am Äquivalenzpunkt der Titrationskurve (etwa bei  $\text{pH} = 7$ ) liegen formal **9j** und **9i** äquimolar vor, so dass nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung (Gleichung 3) an diesem Punkt der pH-Wert dem  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert entspricht.

$$\text{pH} = \text{p}K_{\text{S}} + \lg \frac{[\text{9j}]}{[\text{9i}]} \quad 3$$

Der  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert für das Gleichgewicht zwischen dem Tetralithiumsalz **9j** und dem Dilithiumsalz **9i** konnte zu  $\text{p}K_{\text{S}} \approx 7$  abgeschätzt werden. Für eine genauere Bestimmung des  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wertes hätte die Konzentration an **9j** und somit der Substanzaufwand wesentlich höher sein müssen.

Im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der Arbeitsgruppe von Prof. F. Pina der Universität Lissabon konnte der  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert durch eine spektrofluorimetrische Titration bestimmt werden. Hierzu wurde eine basische Lösung von **9i** in Wasser sukzessive angesäuert und die Änderungen in der Emission der Phosphatklammer ( $\lambda = 332 \text{ nm}$ ) detektiert. Der  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert für das Gleichgewicht zwischen **9j** und **9i** konnte zu  $\text{p}K_{\text{S}} = 7.6 \pm 0.1$  bestimmt werden.



4

Der  $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert für das Gleichgewicht zwischen **9i** und **9h** nach Gleichung 4 kann weder durch potentiometrische Titration noch durch spektrofluorimetrische Titration bestimmt werden, da die freie Säure **9h** in Wasser unlöslich ist. Auffällig ist, dass bei der potentiometrischen Titration die Fällung von **9h** bei  $\text{pH} = 1$  auftrat, während sie bei der spektrofluorimetrischen Titration bereits bei  $\text{pH} = 3$  auftrat.

## 2.2 Synthese der Modellverbindungen **42**, **43**, **44**, **46** und **47**

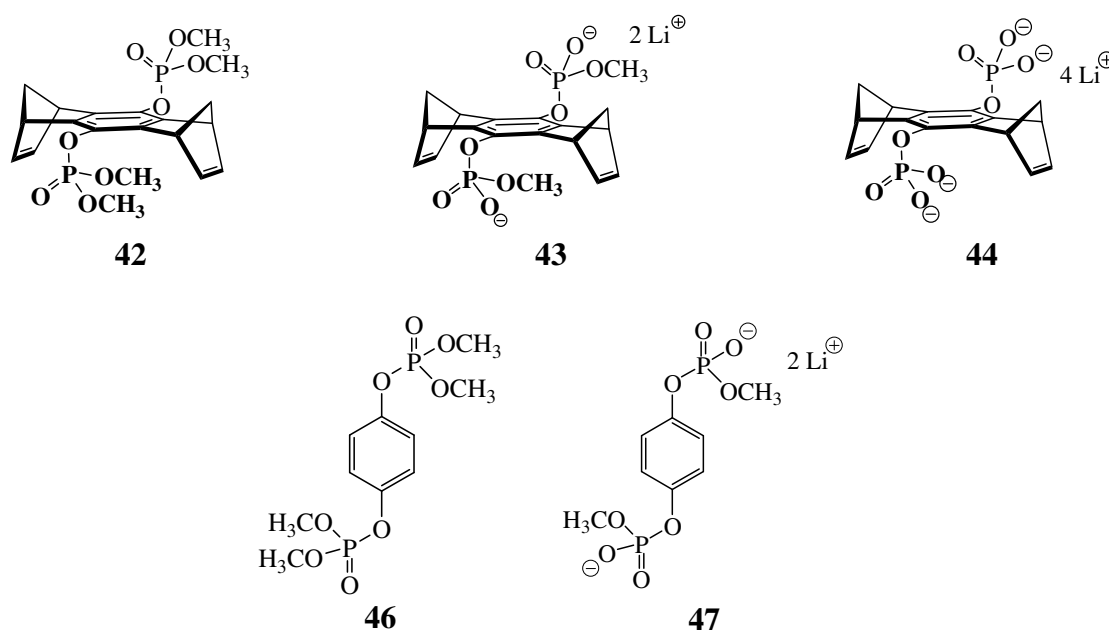


Abbildung 2.9 Strukturen der Modellverbindungen **42**, **43**, **44**, **46** und **47**

Um die Bedeutung der Seitenwände einer molekularen Klammer bei der molekularen Erkennung von Substraten zu untersuchen, sollen in dieser Arbeit auch die Modellverbindungen ohne Seitenwände synthetisiert werden. Der Phosphorsäuremethylester **42** sollte außerdem als Vorstufe für die molekulare Klammer **9h** dienen.

## 2.2.1 Synthese der Phosphat-substituierten Benzol-„Spacer“ 42, 43 und 44

Als Ausgangsverbindung zur Darstellung der Phosphat-substituierten Benzol-„Spacer“ 42, 43 und 44 diene das Hydrochinonsystem 18c, das aus 18b durch basische Hydrolyse mit Natriumhydroxid zugänglich ist.<sup>[71]</sup>

Zur Darstellung des Benzol-„Spacers“ 42 wird das Hydrochinon 18c durch Umsetzung mit 14 Moläquivalenten Phosphoroxychlorid und 2.7 Moläquivalenten Triethylamin analog der Synthese der Phosphatklammer 9h zunächst in das Phosphorsäurechlorid überführt. Dieses wird dann in wasserfreiem THF mit Methanol und 4.8 Moläquivalenten Triethylamin bei Raumtemperatur zum Phosphorsäuremethylester 42 in 48%iger Ausbeute umgesetzt.

42 dient als Vorstufe für das wasserlösliche Lithiumsalz 43. Dieses kann aus 42 durch Demethylierung mit Lithiumbromid in Acetonitril in 95%iger Ausbeute dargestellt werden.

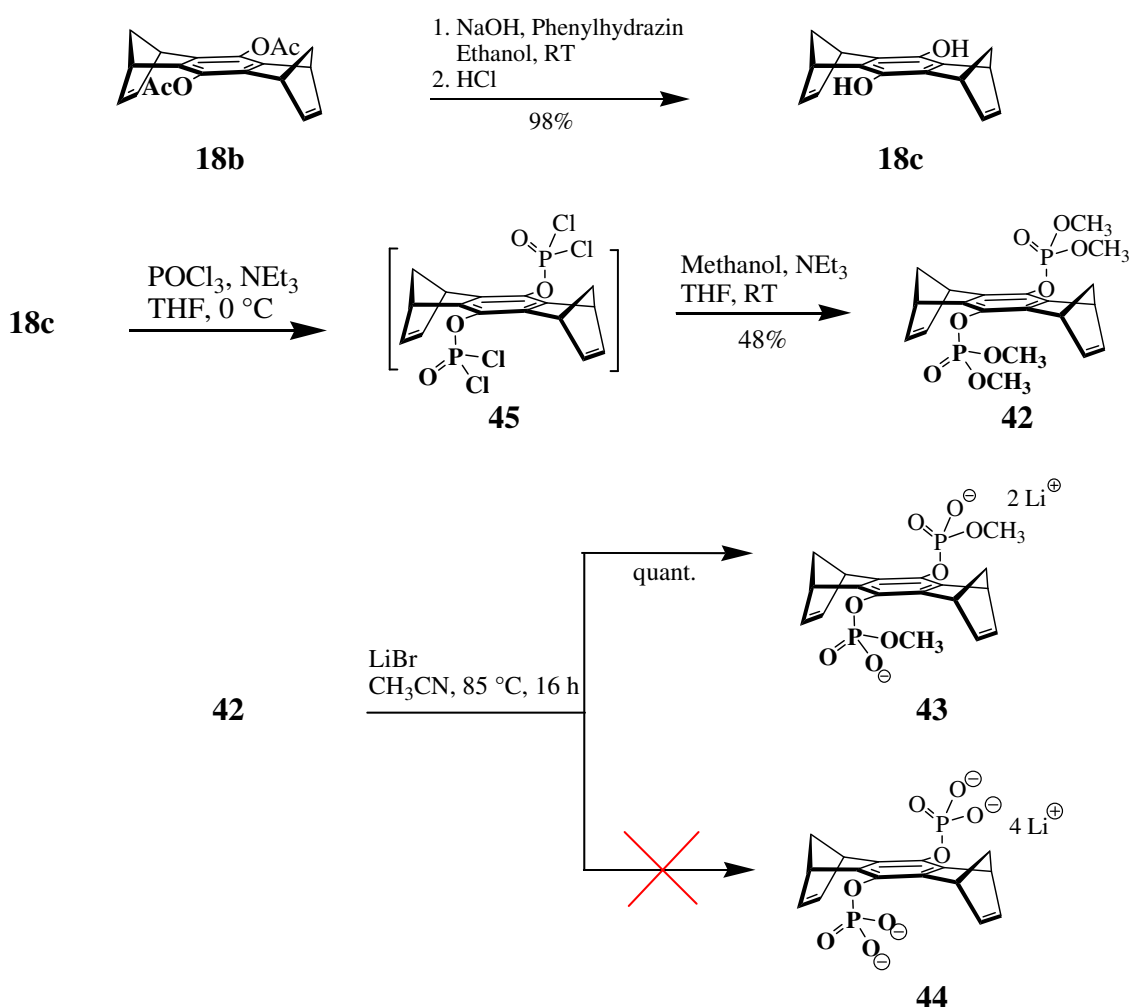
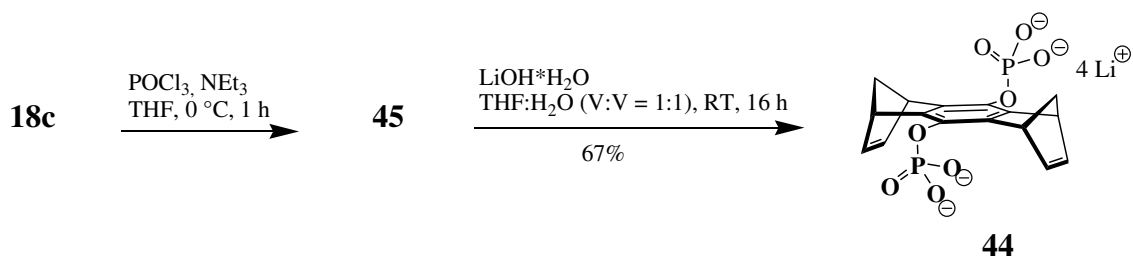


Abbildung 2.10 Schema zur Darstellung der Phosphat-substituierten Benzol-„Spacer“ 42 und 43.

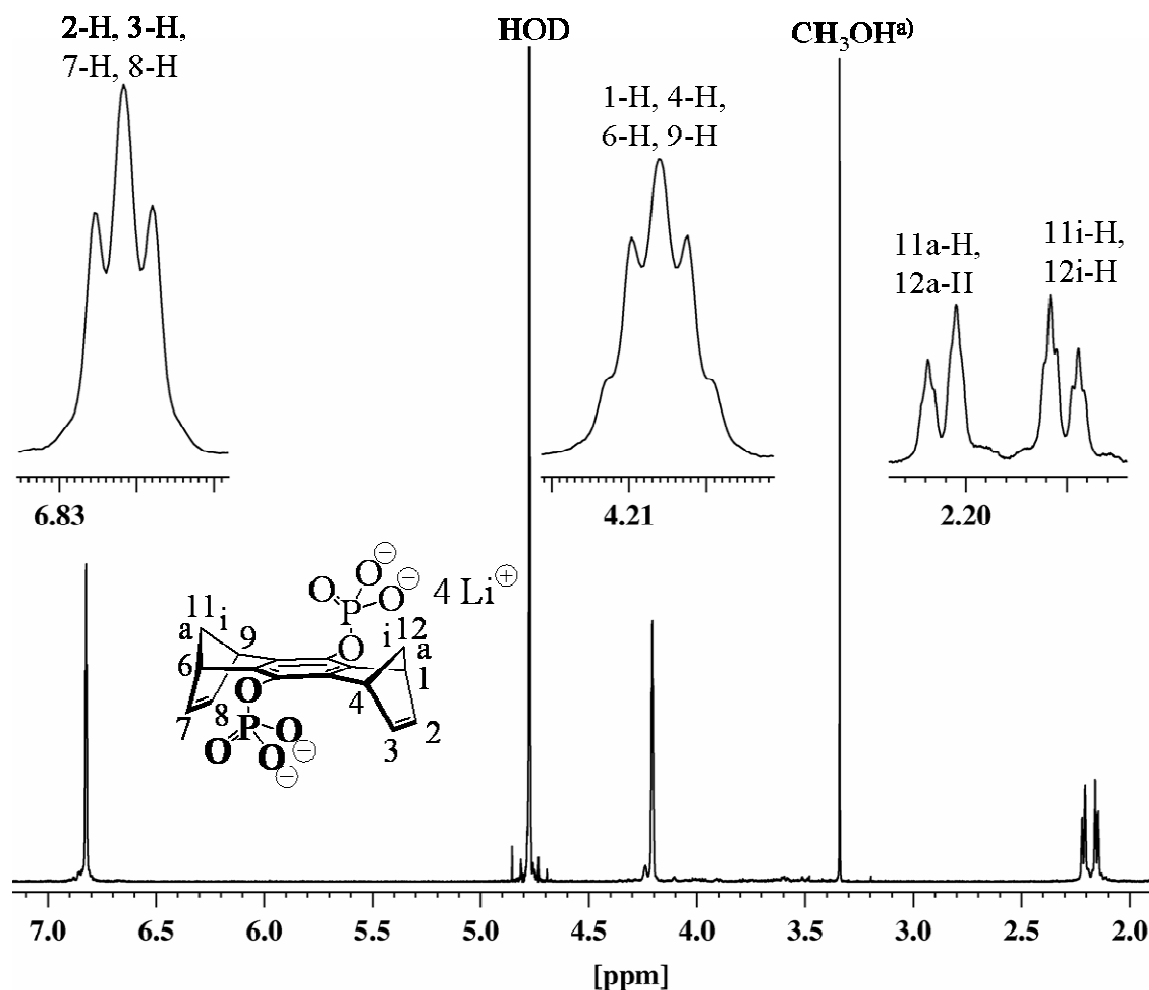
**42** sollte ursprünglich als Vorstufe zur Darstellung des wasserlöslichen Tetralithiumsalzes **44** dienen. Hierzu wurde versucht **42** durch Umsetzung mit einem großen Überschuss an Lithiumbromid (10 Moläquivalente) vollständig zu demethylieren. Es stellte sich heraus, dass lediglich zwei Methylgruppen abgespalten wurden und auf diese Weise nur das Dilithiumsalz **43** in quantitativer Ausbeute erhalten werden konnte.

Zur Darstellung von **44** musste daher eine alternative Syntheseroute eingeschlagen werden. Hierzu wird zunächst das Phosphorsäurechlorid **45** durch Phosphorylierung des Hydrochinonsystems **18c** analog zur Synthese des Säurechlorids der Klammer (**29**) dargestellt. Zur Entfernung des Nebenproduktes Triethylammoniumchlorid (**30**) wird das Rohprodukt von **45** in Chloroform gelöst und mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg und Wasser extrahiert. **45** wird dann direkt mit Lithiumhydroxidmonohydrat in einer THF/H<sub>2</sub>O-Mischung (V:V = 1:1) umgesetzt. Zur weiteren Reinigung wird eine methanolische Lösung des Rohproduktes von **44** zunächst über Kieselgel und schließlich noch über Celite filtriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird **44** in 67%iger Ausbeute erhalten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich das methanollösliche Nebenprodukt Lithiumchlorid als Verunreinigung im Produkt befindet.



**Abbildung 2.11** Schema zur Darstellung des Phosphat-substituierten Benzol-„spacers“ **44**.

Die Charakterisierung des Phosphat-substituierten Benzol-„Spacers“ **44** erfolgte durch NMR-, ESI-Massen-, IR- und UV-Vis-Spektroskopie (siehe Kapitel 4.2.2). Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **44** zeigt Abbildung 2.12.



**Abbildung 2.12** Zuordnung der Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) des Phosphat-„Spacers“ **44**.

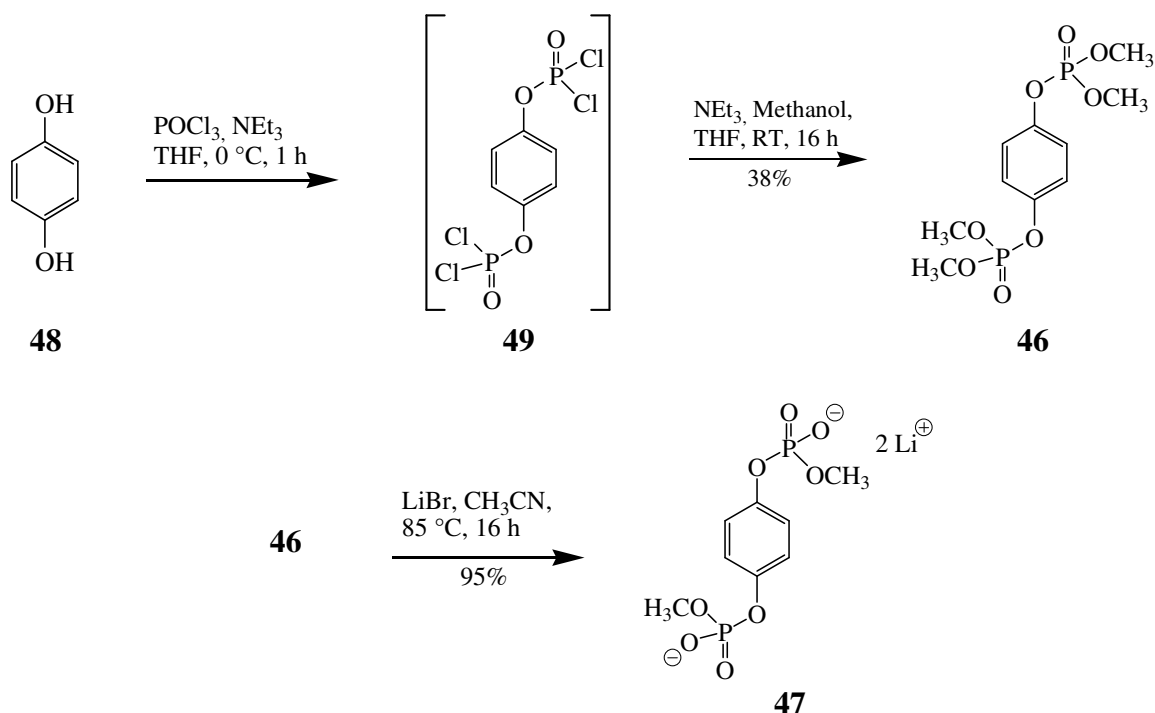
<sup>a)</sup> synthesebedingter Anteil Methanol

## 2.2.2 Synthese der Phenylbisphosphate **46** und **47**

Die Synthese von **46** erfolgt durch Umsetzung von Hydrochinon (**48**) analog der Synthese der Phosphatklammer **9h** zunächst in das Phosphorsäurechlorid **49**. Die Methanolyse von **49** in THF mit Triethylamin als Hilfsbase liefert den Phosphorsäuremethylester **46** in 38%iger Ausbeute.

**46** dient als Vorstufe für das wasserlösliche Lithiumsalz **47**. Dieses kann aus **46** durch Demethylierung mit Lithiumbromid in Acetonitril in 95%iger Ausbeute dargestellt werden.





**Abbildung 2.13** Schema zur Darstellung der Phosphat-substituierten Modellverbindungen **46** und **47**.

### 2.2.3 Synthese des Phosphat-substituierten Naphthalin-„Spacers“ **50**

Wie auch der Phosphat-substituierte Benzol-„Spacer“ **42** und die Phosphat-substituierte Modellverbindungen **46** wird der Phosphat-substituierte Naphthalin-„Spacer“ aus dem entsprechenden Hydrochinonsystem (**51**) dargestellt. **51** kann aus dem Chinon **52** gewonnen werden, das auf einem fünfstufigen Syntheseweg darstellbar ist (Abbildung 2.14).<sup>[61, 87]</sup> Die Diels-Alder-Reaktion aus 1,4-Dichlorbuten (**53**) mit Cyclopentadien (**20**) und anschließender doppelter HCl-Eliminierung aus dem 1:1-Addukt **54** liefert das Dien **55**, welches in einer weiteren Diels-Alder-Reaktion mit dem Endion **21** zum Addukt **56** reagiert. Überführung in den Bistrimethylsilylether und anschließende DDQ-Oxidation liefert ein Gemisch aus dem Endion **58** und dem Chinon **52**, die durch Säulenchromatographie voneinander zu trennen sind.

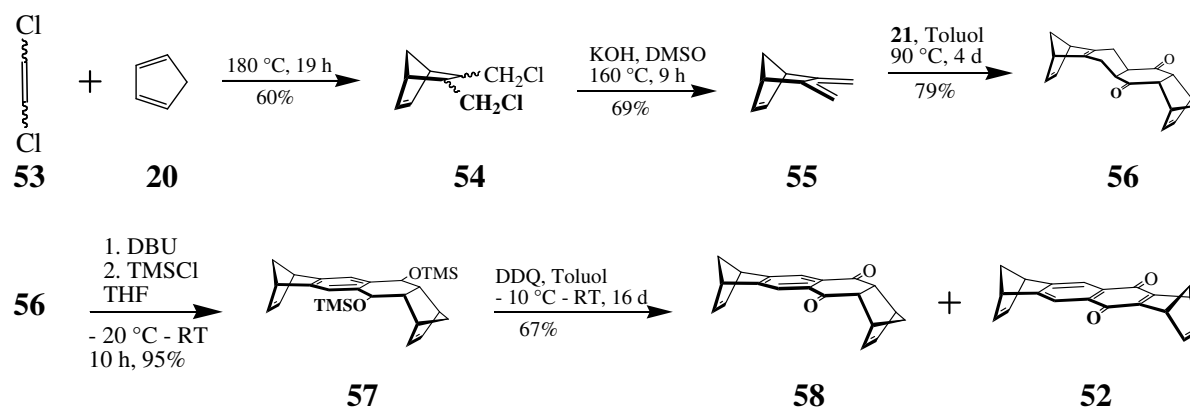


Abbildung 2.14 Schema zur Darstellung der Bisdienophile **58** und **52**.

**51** wird aus dem Chinon **52** durch Reduktion mit Natriumdithionit in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch hergestellt.<sup>[61]</sup> Die Umsetzung von **51** muss unverzüglich nach dessen Synthese geschehen, da es gegenüber Luftsauerstoff und Licht sehr empfindlich reagiert.

Die Synthese des Phosphat-substituierten Naphthalin-„Spacers“ **50**, der als Vorstufe für die Naphthalinklammer **10h** dienen soll, erfolgt durch Phosphorylierung von **51** und anschließende Methanolyse des daraus entstehenden Säurechlorids **59**. Zur weiteren Reinigung des Rohproduktes wird über Kieselgel mit einem Chloroform/Aceton-Gemisch (V:V = 2:1) als Elutionsmittel filtriert. **50** wird in 46%iger Ausbeute erhalten.

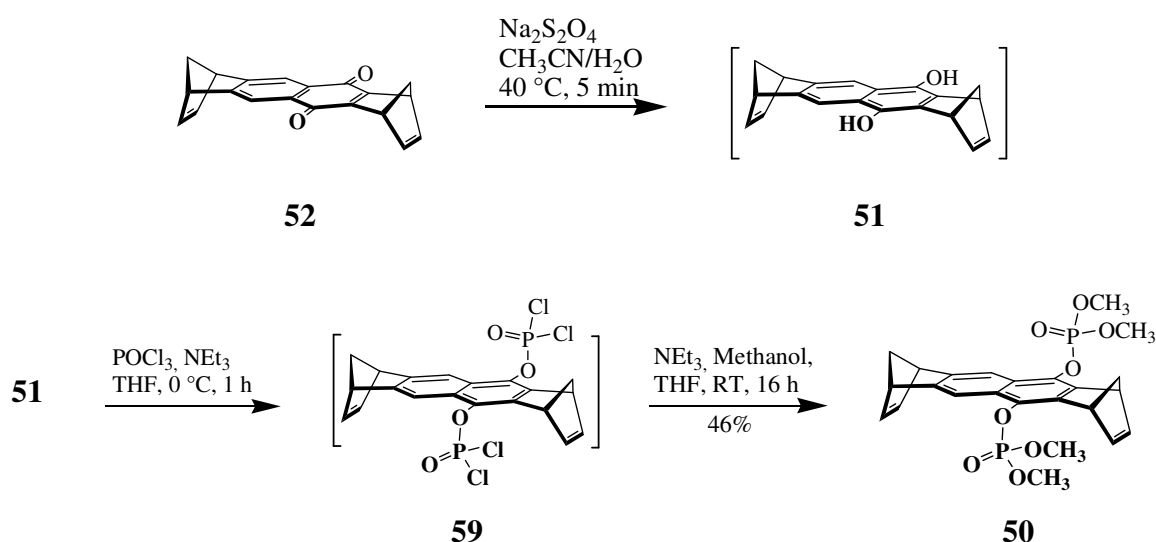


Abbildung 2.15 Schema zur Darstellung des Phosphat-substituierten Naphthalin-„Spacers“ **50**.

## 2.3 Synthese der Methylphosphorsäure-substituierten Klammer **9o**

Analog der Darstellung der acetoxysubstituierten Klammer **9b** sollte eine Phosphat-substituierte Klammer durch Umsetzung des Phosphat-substituierten Bisdienophils **42** mit  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-*o*-xylol (**25**) synthetisiert werden können. Da das für die Ausbildung des Diens **26** aus **25** bei der Reaktion eingesetzte Natriumiodid Phosphorsäuremethylester spaltet, wurde nach Aufarbeitung und Isolierung die Methylphosphorsäure-substituierte Klammer **9o** als Produkt erwartet.

Zur Synthese der Phosphatklammer **9o** wird der Benzol-“Spacer“ **42** analog zur Synthese der Acetoxyklammer **9b** mit **25**, Natriumiodid und Calciumcarbonat in DMF bei 55 °C umgesetzt. Zur Entfernung der bei der Reaktion entstehenden Halogenverbindungen wird gesättigte Natriumhydrogensulfit-Lösung zugegeben. Es wird außerdem 10%ige Natronlauge zugegeben um zum einen das bei der Reaktion entstehende toxische Methyljodid umzusetzen und zum anderen die Phosphorsäure **9o** vollständig zu deprotonieren und somit in das wasserlösliche Natriumsalz zu überführen. Nach der Entfernung der Calciumsalze durch Filtration werden Nebenprodukte - vor allem Dibrombenzocyclobuten (**27**) - durch Extraktion mit Dichlormethan entfernt. Durch Ansäuern der wässrigen Phase mit 15%iger Salzsäure fällt die Phosphorsäure **9o** aus. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 2.5%iger Salzsäure gewaschen. Der Feststoff wird in Chloroform gelöst und die Lösung filtriert. Das Einengen des Filtrates zur Trockne liefert einen gelben Feststoff.

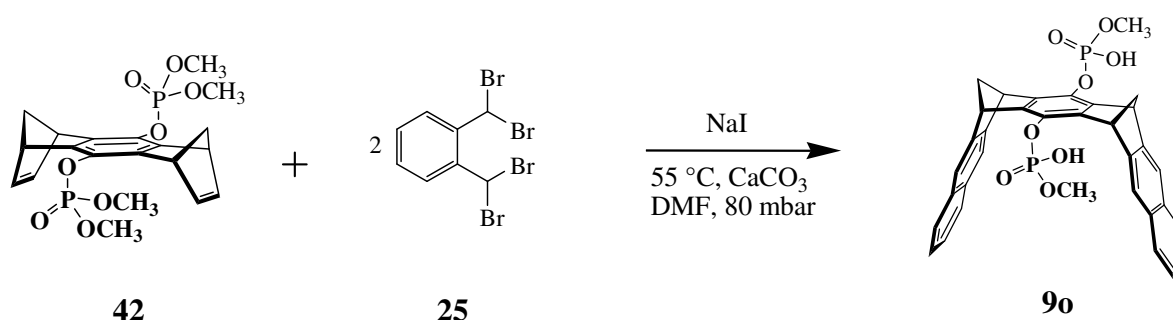


Abbildung 2.16 Schema zur Darstellung der Phosphatklammer **9o**.

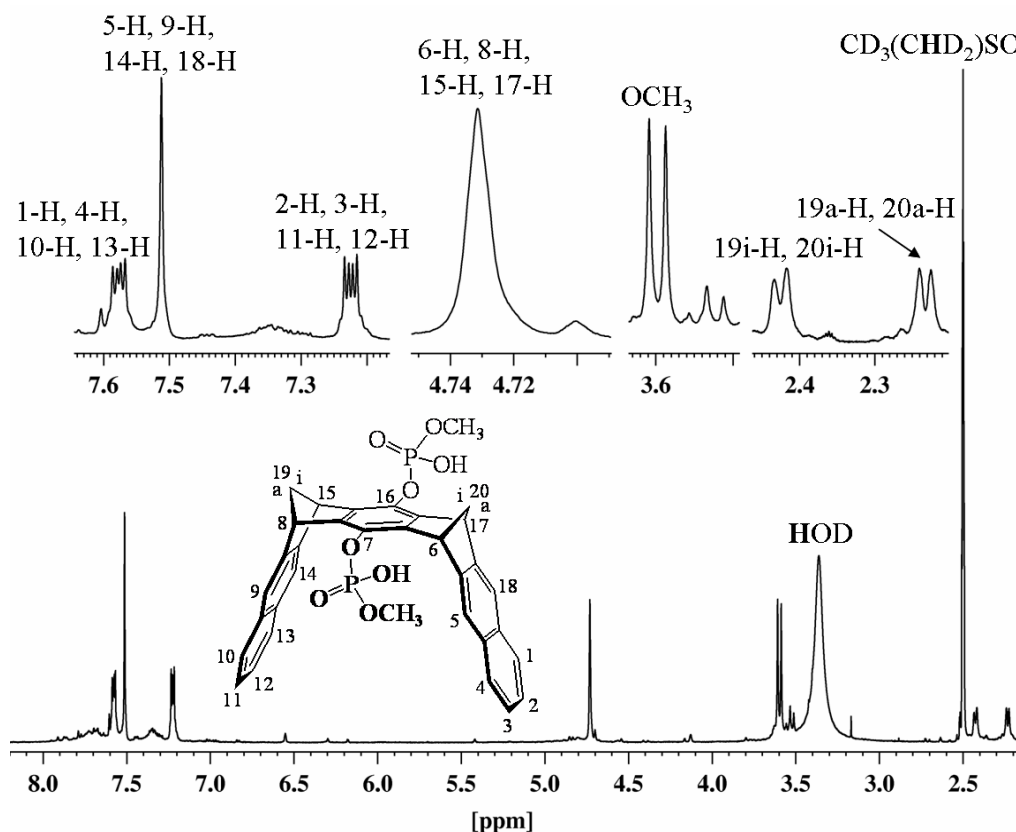


Abbildung 2.17  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes der Verbindung **9o** in DMSO.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse (vgl. Abbildung 2.17) zeigt ein Dublett bei 3.6 ppm der Intensität 6 H, was auf zwei Methoxygruppen schließen lässt, deren Protonen durch Kopplung mit Phosphor zum Dublett aufgespalten sind. Alle anderen zum Klammergerüst gehörenden Signale weisen auf eine symmetrisch substituierte Klammer hin, so dass es sich beim vorliegenden Rohprodukt nur um Verbindung **9o** handeln kann. Dies wird auch durch die ESI-MS-Analyse bestätigt. Analog zum Benzol-„Spacer“ **43** und dem Phenylbisphosphat **47** werden durch das Iodid bei der Reaktion lediglich zwei Methylgruppen abgespalten. Bislang wurden keine Versuche unternommen, die verbleibenden OMe-Funktionen zu spalten oder aus **9o** das entsprechende wasserlösliche Lithiumsalz herzustellen.

## 2.4 Versuch zur Darstellung der acetoxysubstituierten Klammer **9b** über einen alternativen Syntheseweg

Wie schon erwähnt werden bisher molekulare Klammern vom Typ **9b** durch Umsetzung des Bisdienophils **18b** mit  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-*o*-xylol (**25**) dargestellt. Dabei reagiert **25** zunächst mit dem beigefügten Natriumiodid in einer Finkelstein-Reaktion zum *o*-Chinodimethan **26**, welches zum Teil durch das Bisdienophil in einer Diels-Alder-Reaktion abgefangen wird. Eine vierfache Dehydrobromierung des Diels-Alder-Adduktes mit Calciumcarbonat führt schließlich zur molekularen Klammer.

In Abwesenheit eines Dienophils geht das *o*-Chinodimethanderivat **26** bei 55 °C eine electrocyclische Ringschlussreaktion unter Bildung von Dibrombenzocyclobuten (**27**) ein. Bei höheren Temperaturen (> 160 °C) findet die electrocyclische Ringöffnung von **27** zu **26** als Rückreaktion statt. Das auf diese Weise erzeugte *o*-Chinodimethan **26** kann nach Ergebnissen von Stanger *et al.*<sup>[91]</sup> ebenfalls mit verschiedenen Dienophilen Diels-Alder-Reaktionen erfolgreich eingehen. Wir haben versucht, diesen Weg auf die Klammersynthese zu übertragen.

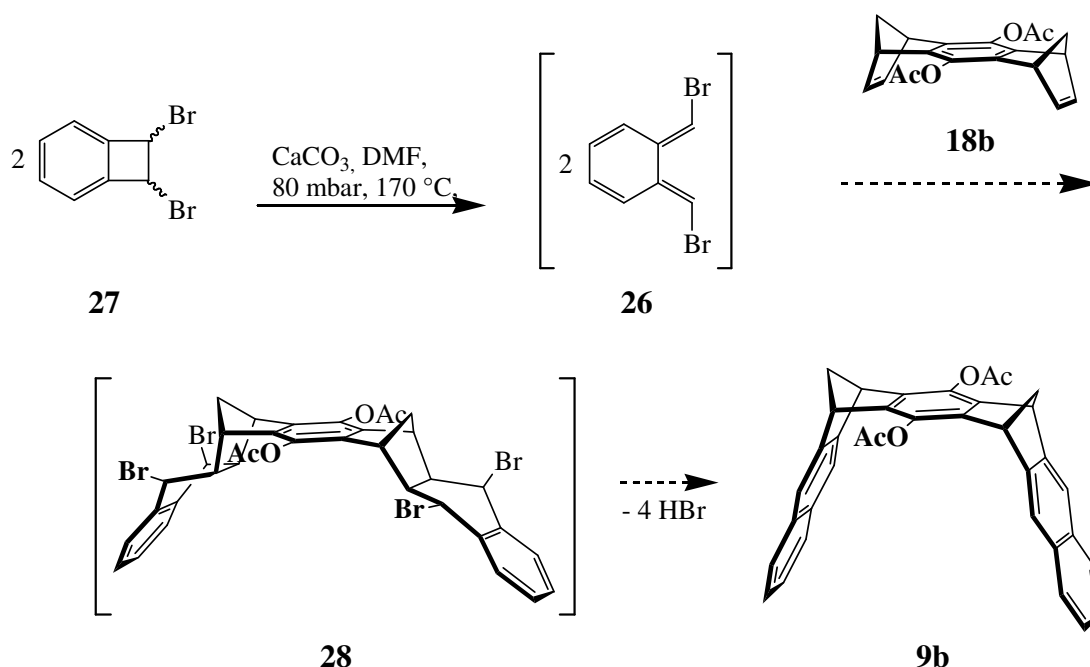


Abbildung 2.18 Versuch zur Synthese der acetoxysubstituierten Klammer **9b** auf einem alternativen Weg.

Hierzu wird zunächst Dibrombenzocyclobuten (**27**) in Anlehnung an die von Cava *et al.*<sup>[88, 89]</sup> entwickelte Synthese dargestellt. Eine Suspension aus  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-*o*-xylol (**25**) wird mit 4 Moläquivalenten Natriumiodid in DMF 47 h bei 70 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die bei der Synthese der acetoxysubstituierten Klammer **9b** angewandte Methode benutzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Aluminiumoxid mit dem Lösungsmittelgemisch Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 3:1) als Elutionsmittel. Auf eine weitere Reinigung des erhaltenen Dibrombenzocyclobutens (**27**) wird verzichtet.

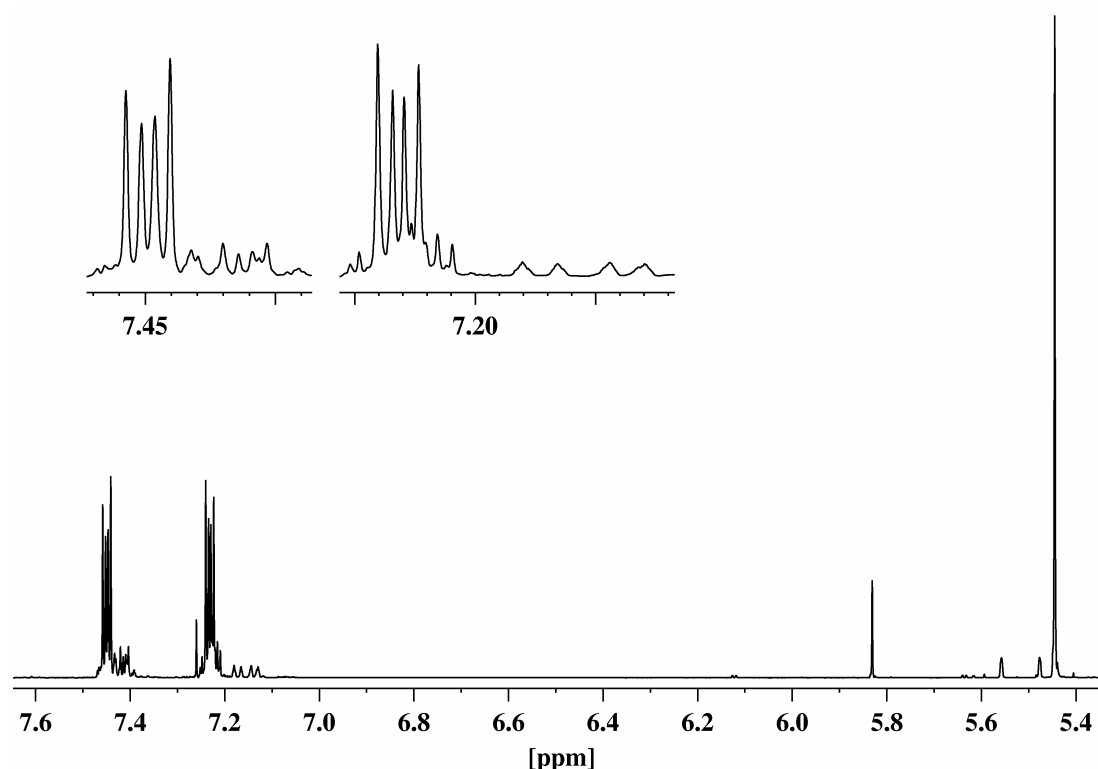


Abbildung 2.19 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes von Dibrombenzocyclobuten (**27**) in CDCl<sub>3</sub>.

Der Versuch zur Darstellung der acetoxysubstituierten Klammer **9b** erfolgt durch Erhitzen einer Suspension des Bisdienophils **18b** mit einem Überschuss **27** und Calciumcarbonat (7.4 bzw. 16.1 Moläquivalente) in DMF für 6 h auf 160 - 170 °C. Die Aufarbeitung und Reinigung der Reaktionsmischung erfolgt analog der Aufarbeitung bei der Synthese der Klammer **9b**. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes findet an Kieselgel mit dem Lösungsmittelgemisch Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 3:1) statt. Es werden alle Fraktionen vereint, die im Dünnschichtchromatogramm neben einem „Spot“, der denselben R<sub>f</sub>-Wert wie das gewünschte Produkt (R<sub>f</sub> = 0.35) besitzt, lediglich einen weiteren „Spot“ bei R<sub>f</sub> = 0.29 enthalten. Die Fraktionen werden im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, wodurch ein schwarzes Rohprodukt erhalten wird. Überraschenderweise konnten im <sup>1</sup>H-NMR-

Spektrum des Rohproduktes keine Signale detektiert werden, die der acetoxysubstituierten Klammer **9b** zuzuordnen sind (vgl. Kapitel 4.2.4). Auch die Signale der Edukte **18b** und **27** sind im Spektrum des Rohproduktes nicht detektierbar.

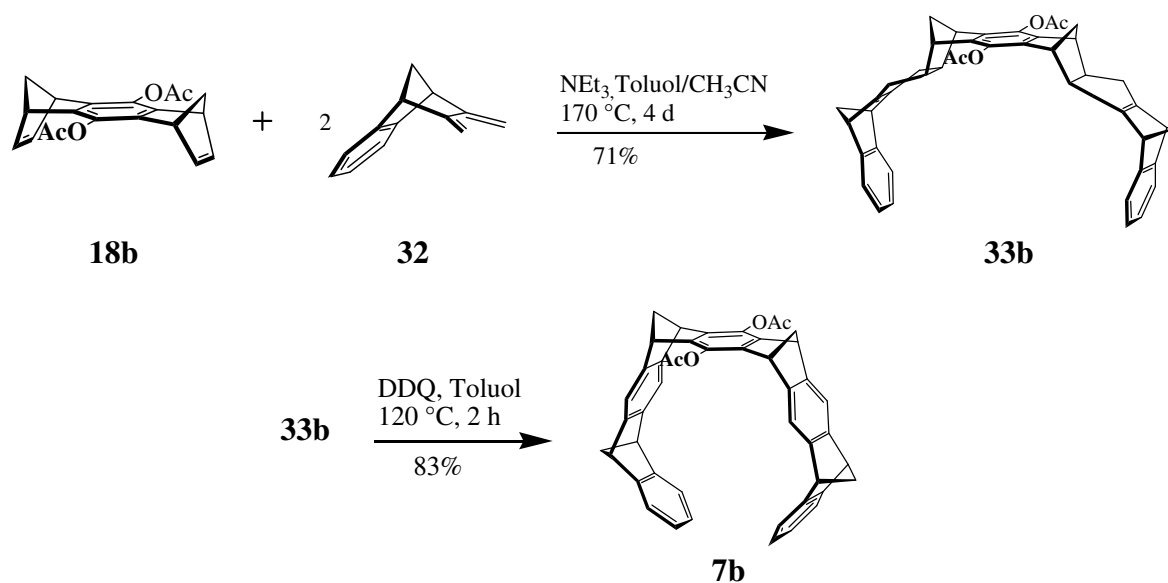
Über die Tatsache, dass die Umsetzung der Edukte bei den gewählten Reaktionsbedingungen zwar stattfindet, jedoch nicht das erwartete Produkt liefert, lässt sich nur spekulieren. Die von Panitzky<sup>[71]</sup> diskutierten Bindungsisomerisierungen im Bisdienophil **18b**, die zur Bildung der Verbindung *anti-9b* mit anti-ständigen Naphthalinseitenarmen führen, konnten in diesem Fall nicht bestätigt werden.

Vermutlich ist das Bisdienophil **18b** oder die Klammer **9b** unter den gewählten drastischen Reaktionsbedingungen nicht stabil, so dass sich nur Zersetzungsprodukte von **18b** oder **9b** sowie Folgeprodukte aus **26** bilden. Weitere Versuche zur Darstellung der Klammer **9b** auf diesem Reaktionsweg wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

## 2.5 Synthese der Phosphat-substituierten molekularen Pinzetten 7h,j

### 2.5.1 Synthese der acetoxysubstituierten molekularen Pinzette 7b

Die bereits bekannte acetoxysubstituierte Pinzette **7b** mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“ wird aus zwei molekularen Bausteinen, dem bereits bei der Klammersynthese verwendeten Bisdienophil **18b** sowie dem Dien **32** hergestellt. Zum Aufbau der Pinzette wird in einer Diels-Alder-Reaktion **18b** mit 2 Moläquivalenten des Diens **32** umgesetzt. Die Diels-Alder-Reaktion verläuft hoch stereoselektiv *exo* bezüglich **18b** und *endo* bezüglich **32**. Daher bildet sich ausschließlich Verbindung **33b**, bei der alle Methylenbrücken syn zueinander stehen, was zum Aufbau der Pinzetten notwendig ist. Die anschließende Dehydrierung von **33b** mittels DDQ liefert die acetoxysubstituierte molekulare Pinzette **7b**. (Abbildung 2.20)



**Abbildung 2.20** Schema zur Darstellung der acetoxysubstituierten Pinzette **7b**.

Die aus der Literatur<sup>[92, 93]</sup> bereits bekannte Synthese des Diens **32** konnte hinsichtlich der Ausbeute verbessert werden.<sup>[65, 66]</sup> Inden (**34**) reagiert bei hohen Temperaturen in einer sigmatropen 1,5-Wasserstoffverschiebung zum Isoinden, welches von Maleinsäureanhydrid (**35**) in einer Diels-Alder-Reaktion unter Bildung des 1:1-Adduktes **36** abgefangen wird. Säurekatalysierte Methanolyse liefert den *cis*-Diester **37**, der basekatalysiert zu dem *trans*-Diester **38** epimerisiert. Reduktion von **38** mittels Lithiumtetrahydroaluminat in THF liefert das *trans*-Diol **39**, welches durch das Chlorierungsreagenz Triphenylphosphindichlorid in das



*trans*-Dichlorid **40** umgesetzt wird. Die doppelte basische Eliminierung mit Kaliumhydroxid liefert schließlich das Dien **32**.

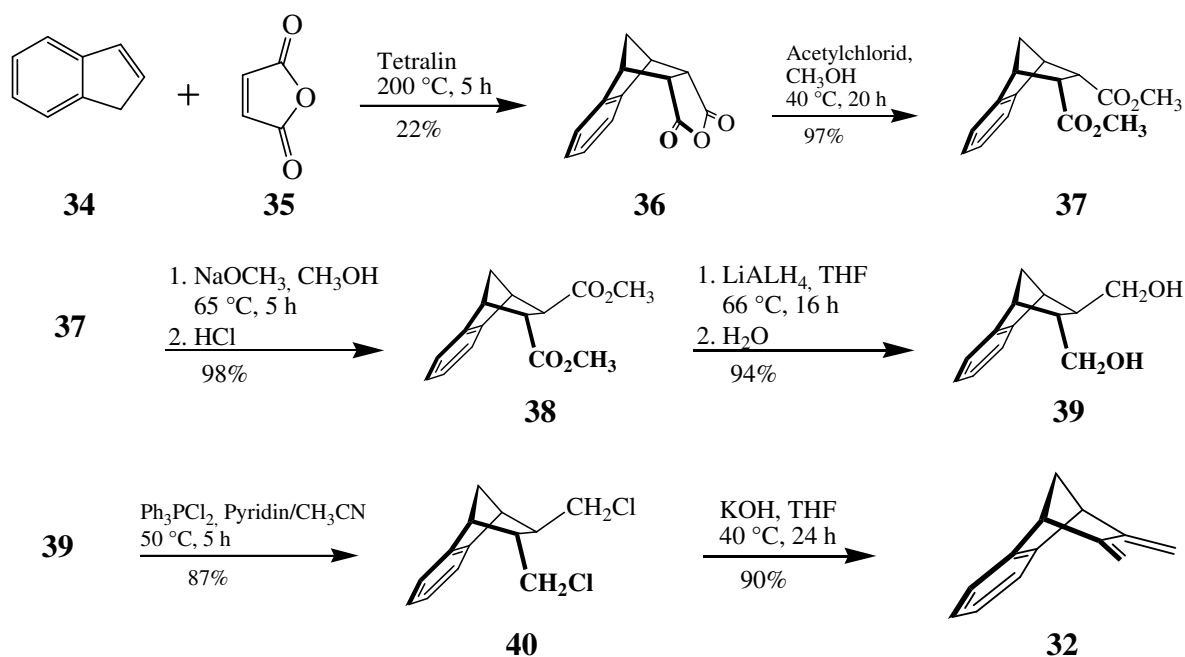
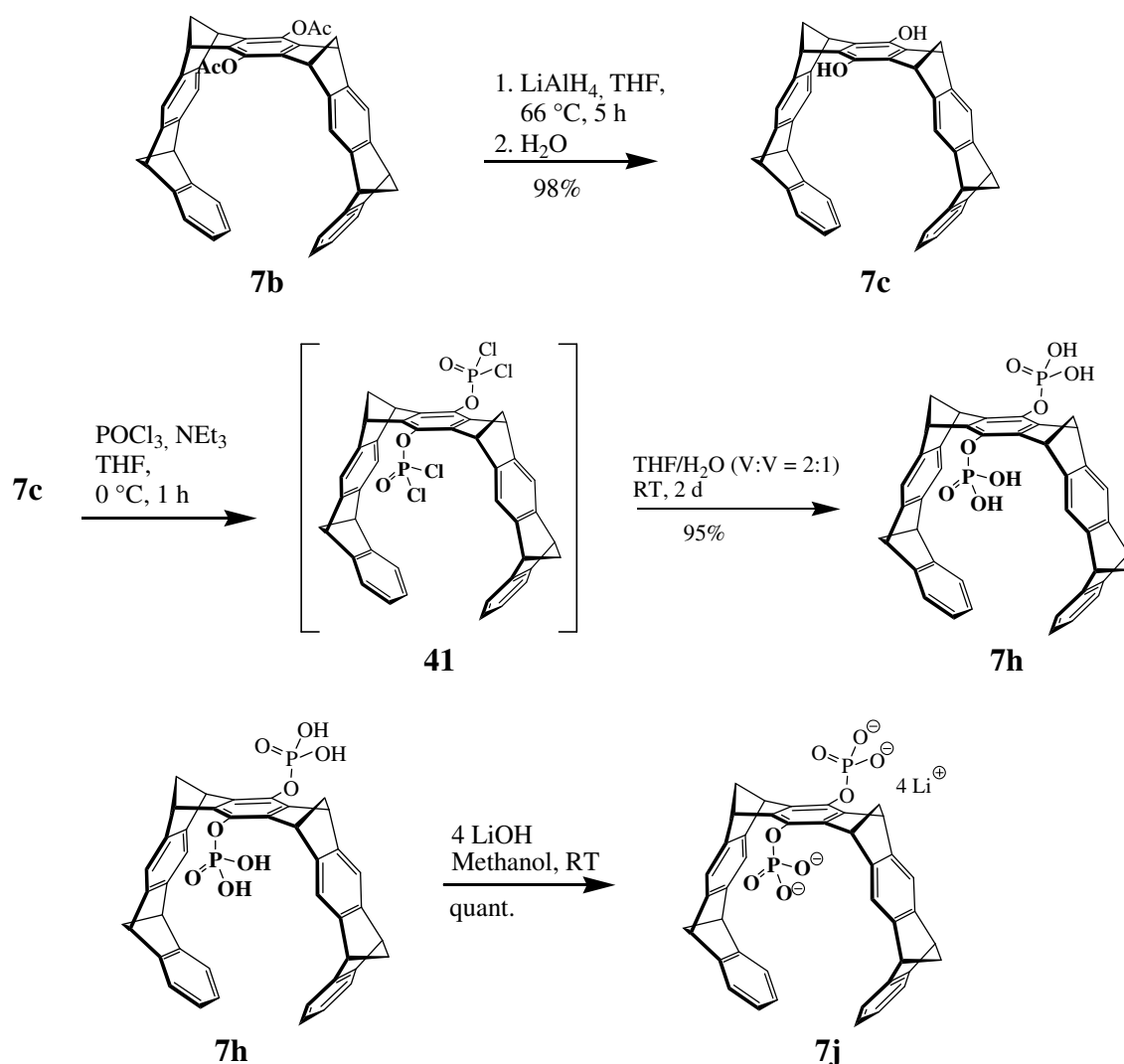


Abbildung 2.21 Schema zur Darstellung des Diens **32**.

## 2.5.2 Synthese der Phosphorsäure-Pinzette **7h** und der wasserlöslichen Phosphatpinzette **7j**

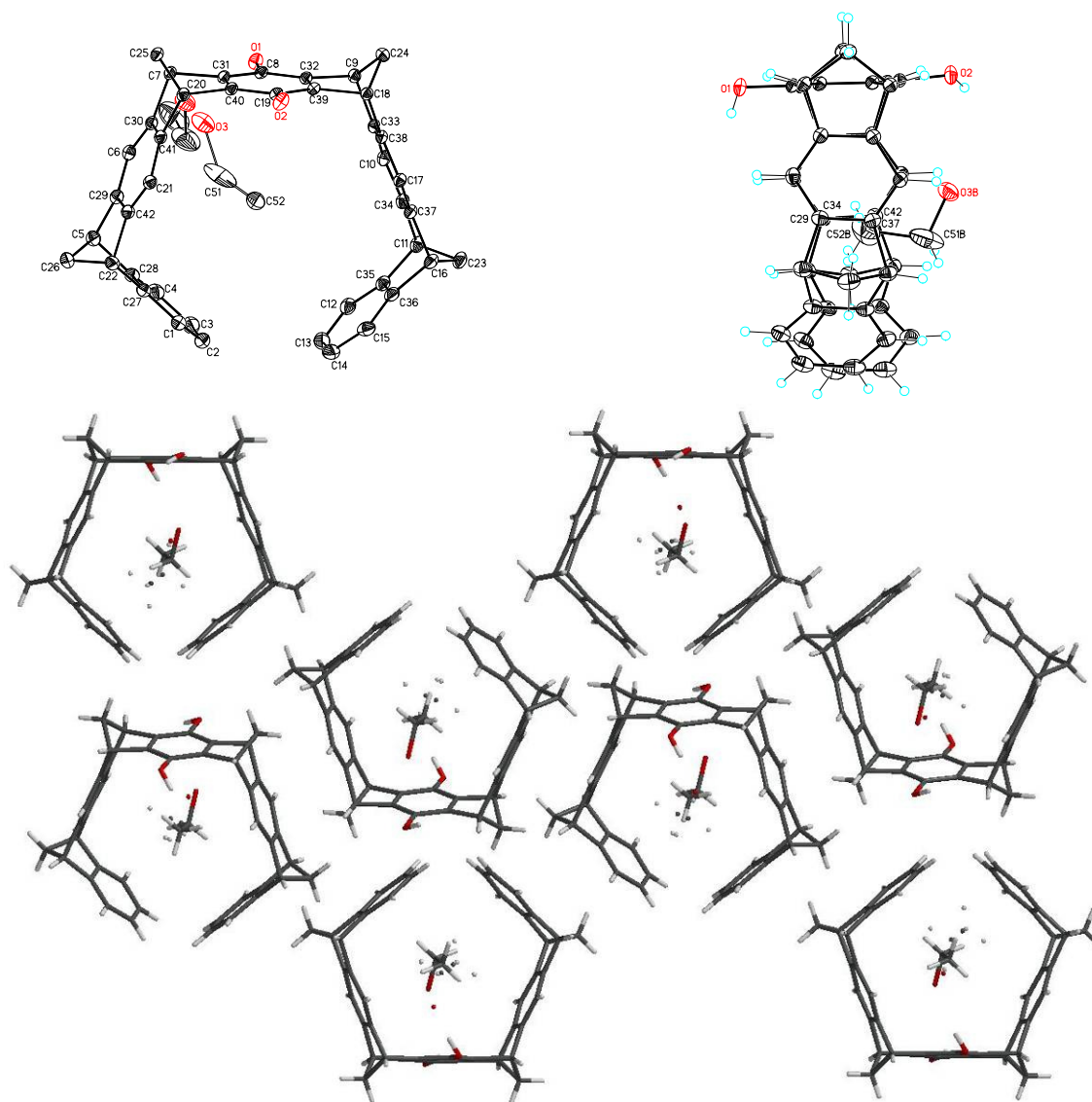
Als Ausgangsmaterial zur Darstellung einer Phosphat-substituierten Pinzette diene die Hydrochinonpinzette **7c**, welche auf dem in der Literatur beschriebenen Weg durch Umsetzung von **7b** mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten werden konnte.<sup>[65, 85]</sup>

Die freie Phosphorsäure **7h** konnte aus der Hydrochinonpinzette **7c** durch Anwendung der zur Darstellung der Phosphatklammer **9h** verwendeten Methode dargestellt werden. **7c** wird dabei mit 12.7 Moläquivalenten Phosphoroxychlorid und 2.5 Moläquivalenten Triethylamin umgesetzt. Die Phosphatpinzette **7h** wird in 95%iger Ausbeute erhalten. (Abbildung 2.22)

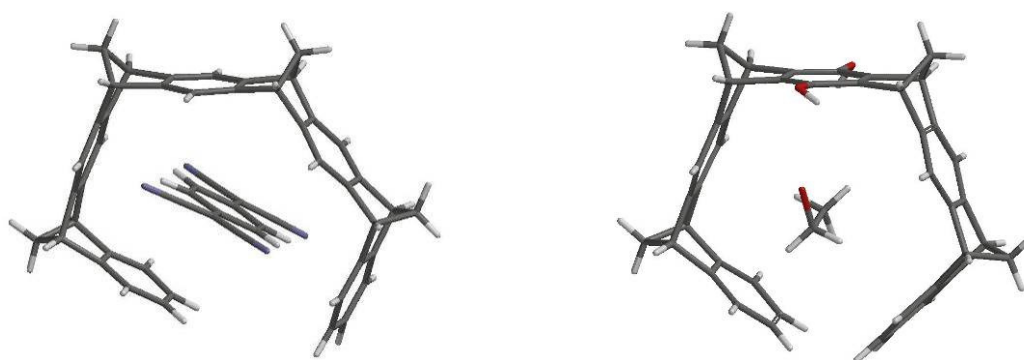


**Abbildung 2.22** Schema zur Darstellung der Phosphorsäure **7h** über einen zweistufigen Syntheseweg aus der acetoxysubstituierten Pinzette **7b** und Darstellung der wasserlöslichen Phosphatpinzette **7j** aus **7h**.

Bisher existierten von der Benzolpinzette **7** nur Einkristallstrukturen, bei denen sie als Wirtssystem fungiert. Dies ist auch bei der in dieser Arbeit erhaltenen Kristallstruktur der Hydrochinonpinzette **7c** der Fall (Abbildung 2.23). Als Gastmolekül fungiert hier das als Lösungsmittel für die Kristallisation verwendete Ethanol. Dennoch ist diese Kristallstruktur von großem Interesse, da die Pinzette **7c** bei Einschluss des Ethanolmoleküls in der Kavität kaum eine Deformation des Ringgerüsts erfährt, anders als in den Strukturen, in denen ein aromatischer Ring als Gast in der Pinzettenkavität eingeschlossen ist (vgl. Abbildung 2.24)



**Abbildung 2.23** Einkristallstruktur und Kristallpackung der hydroxysubstituierten Pinzette **7c** mit zentraler Benzol-, „Spacer“-Einheit“ mit Einschluss von dem als Lösungsmittel benutzten Ethanol in der Pinzettenkavität.



**Abbildung 2.24** Kristallstruktur des Komplexes aus TCNQ und der unsubstituierten Benzolpinzette **7** (links) und des Komplexes aus Ethanol und der Hydrochinonpinzette **7c** (rechts).

In früheren Arbeiten<sup>[66]</sup> konnte ein für die Einkristallstrukturanalyse geeigneter Cokristall aus Tetracyano-*p*-benzochinodimethan (TCNQ) und der unsubstituierten Benzolpinzette vom Typ **7** erhalten werden. Die Kristallstruktur ist in Abbildung 2.24 links gezeigt. Deutlich erkennbar ist die durch das sterisch anspruchsvolle TCNQ-Molekül deformierte Pinzettengeometrie. Die Einlagerung des sterisch sehr viel weniger anspruchsvollen Ethanolmoleküls in die Kavität der Hydrochinonpinzette **7c** verursacht dagegen kaum eine Deformation der Pinzettengeometrie (Abbildung 2.24 rechts). Die Daten untermauern die bereits in früheren Arbeiten<sup>[65, 68]</sup> beschriebene Selektivität der Benzolpinzette des Typs **7** gegenüber aliphatischen Gastmolekülen.

Die Charakterisierung der Phosphatpinzette **7h** erfolgte durch NMR-, ESI-Massen-, IR- und UV-Spektroskopie (siehe Kapitel 4.2.5). Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **7h** zeigt Abbildung 2.25.

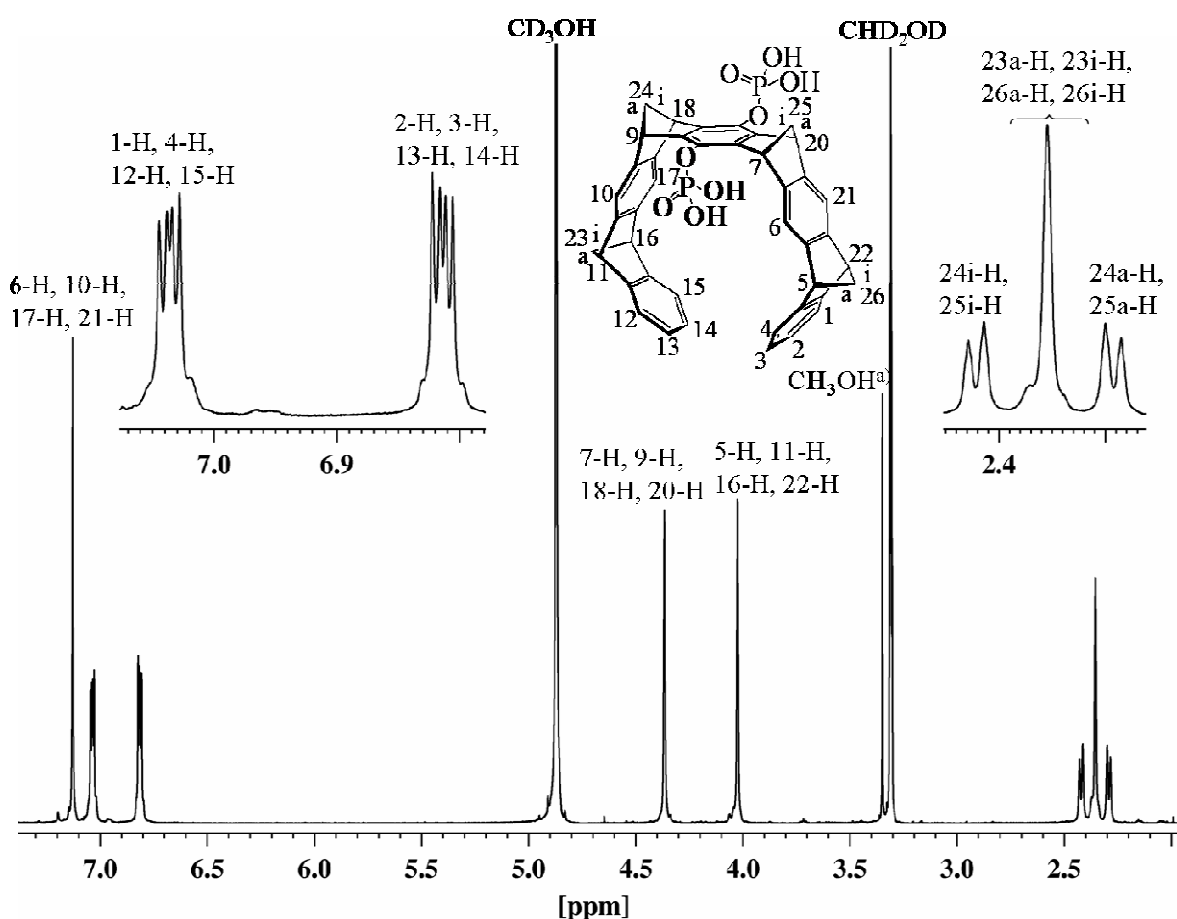


Abbildung 2.25 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) der Phosphatpinzette **7h**.

<sup>a</sup>) synthesebedingter Anteil Methanol

Das Tetralithiumsalz der Phosphatpinzette (**7j**) wurde, analog zu dem Tetralithiumsalz der Klammer (**9j**), aus **7h** synthetisiert. **7j** wird in quantitativer Ausbeute erhalten. In dieser Arbeit wurde auf die Synthese eines Dilithiumsalzes **7i** analog der Klammer **9i** verzichtet, da alle bisher durchgeführten Untersuchungen mit der Phosphatpinzette im pH-neutralen Phosphatpuffer erfolgten, in dem aufgrund des hohen Überschusses an Fremdionen (Natrium-, Kalium- und Phosphationen) die Stöchiometrie des Lithiumsalzes der Phosphatpinzette keine Rolle spielt.

Die Charakterisierung der Phosphatpinzette **7j** erfolgte durch NMR-, ESI-Massen-, IR- und UV-Spektroskopie (siehe Kapitel 4.2.5). Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **7j** zeigt Abbildung 2.26.

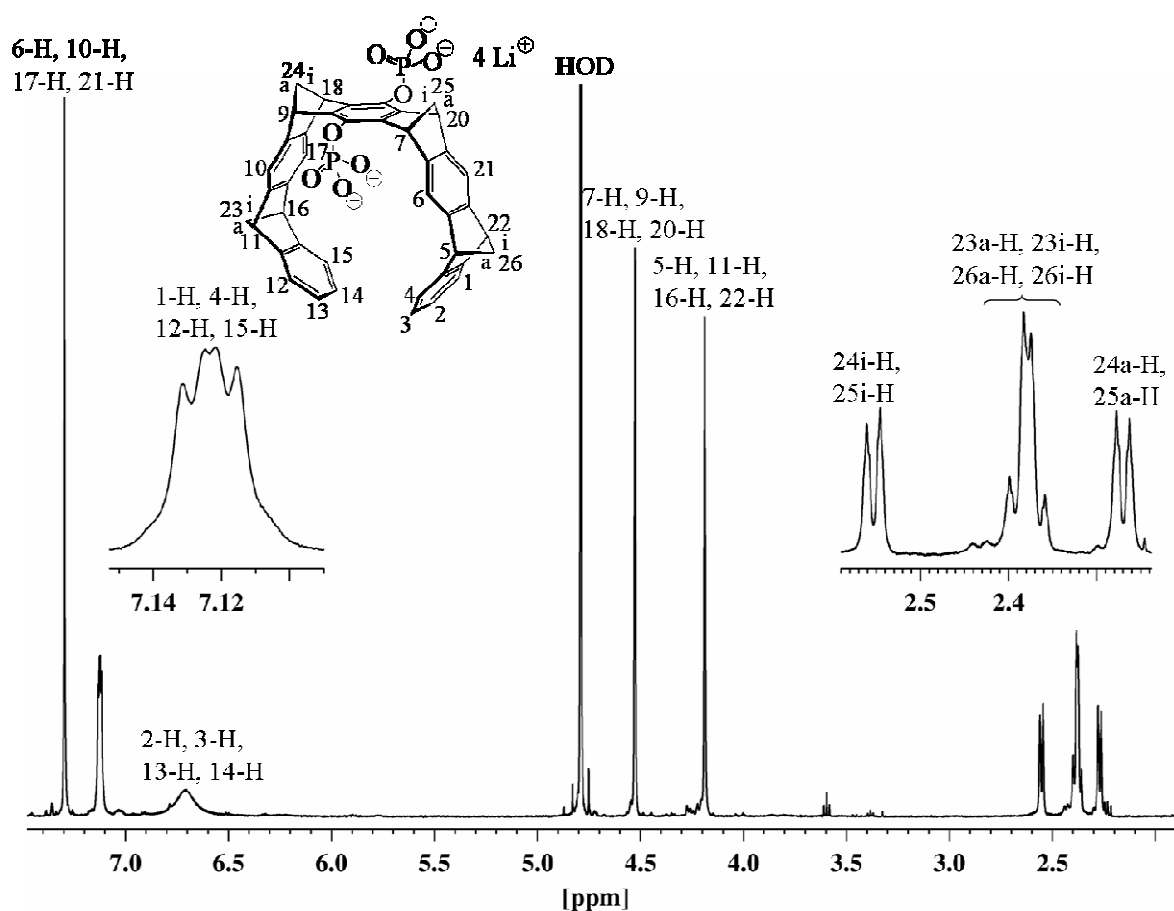


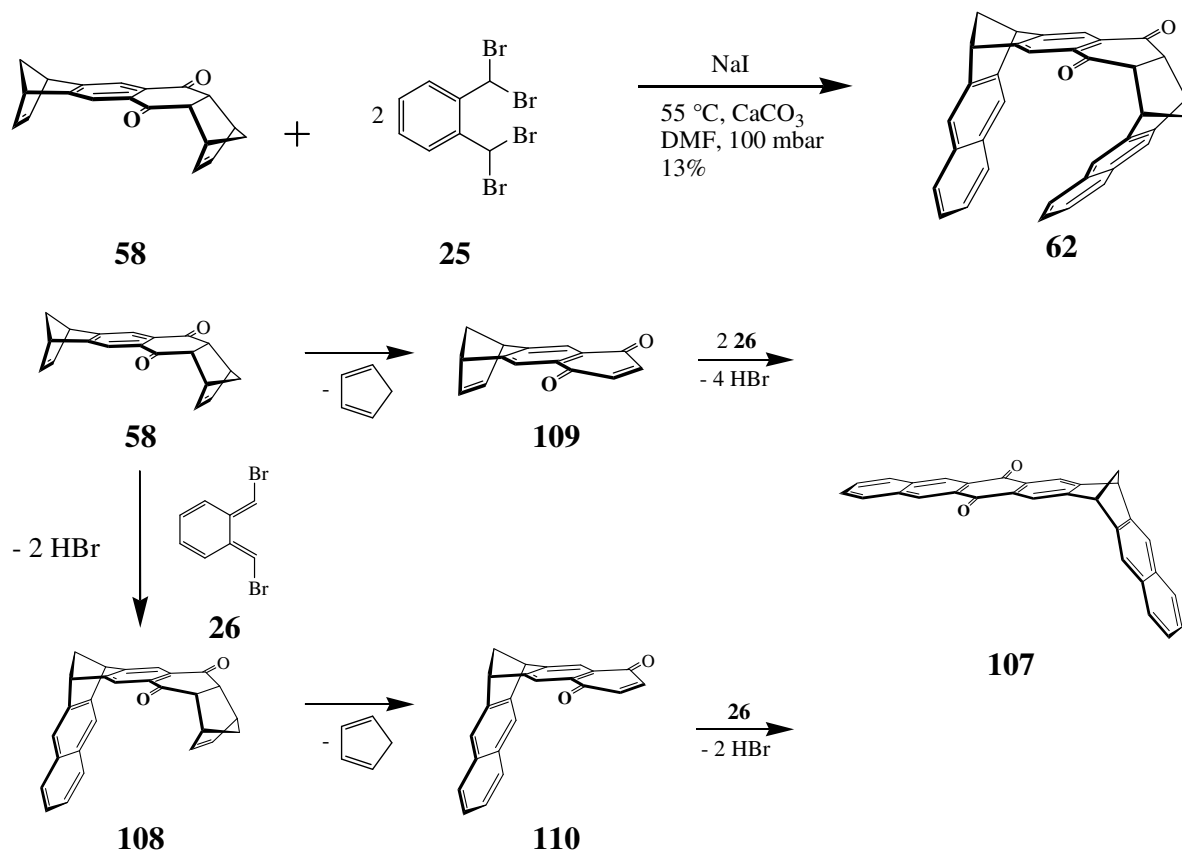
Abbildung 2.26  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) der Phosphatpinzette **7j**.

## 2.6 Versuch zur Darstellung der Phosphat-substituierten Klammer mit zentraler Naphthalin-, „Spacereinheit“ **10h**

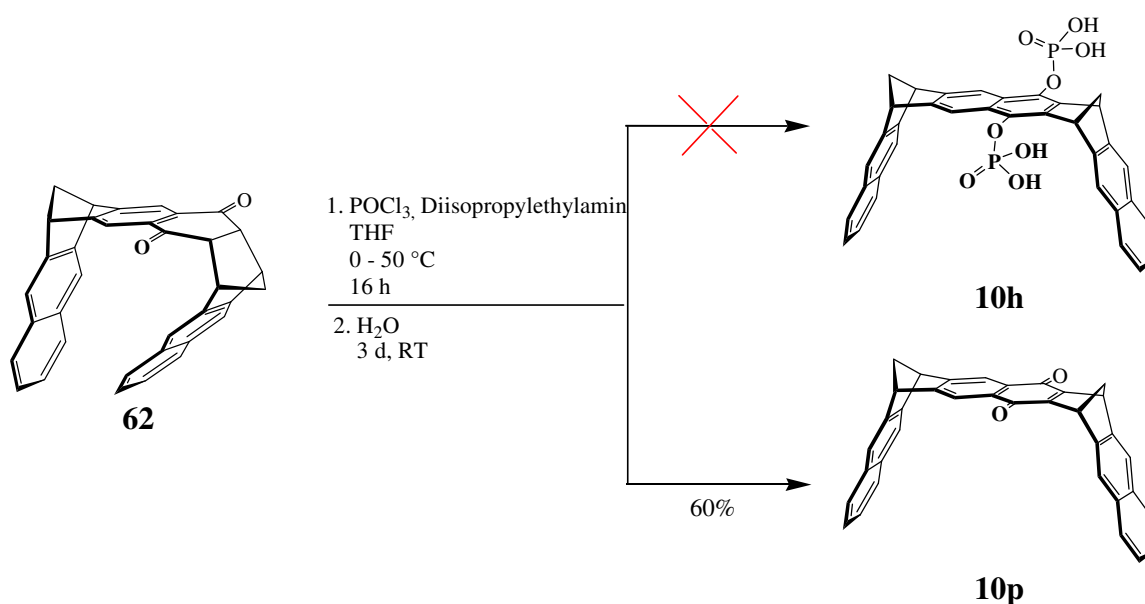
Da aus früheren Arbeiten<sup>[67, 94]</sup> schon bekannt war, dass Naphthohydrochinonsysteme besonders luftempfindlich sind und sehr schnell zum entsprechenden Chinon bzw. Epoxid reagieren, wurde eine Synthesestrategie entwickelt, bei der das Naphthohydrochinonsystem lediglich *in situ* erzeugt wird und direkt weiter umgesetzt wird. Hier schien das Diketon **62** ein viel versprechender Vorläufer der Phosphat-substituierten Naphthalinklammer **10h** zu sein. **62** sollte unter Einsatz einer Hilfsbase zum Naphthohydrochinon-Anion enolisiert und direkt phosphoryliert werden.

Die Synthese von **62** erfolgt analog der Synthese der acetoxysubstituierten Klammer **9b** aus dem Endion **58**. Die verglichen mit **9b** sehr viel geringere Ausbeute an **62** von 13% lässt sich auf sterische Wechselwirkungen zwischen den beiden Naphthalineinheiten im Diketon **62** zurückführen.

Bei der Synthese von **62** fällt das Nebenprodukt **107** an, welches auf zwei Wegen entstehen kann (vgl. Abbildung 2.27). Entweder unterliegt das Bisdienophil **58** eine Retro-Diels-Alder-Reaktion unter Abspaltung von Cyclopentadien (**20**). Das sich hieraus bildende Zwischenprodukt **109** kann mit zwei Moläquivalenten des Diens **26** reagieren. Nach vierfacher HBr-Eliminierung entsteht schließlich **107**. Alternativ kann **58** zunächst mit einem Moläquivalent **26** unter zweifacher HBr-Eliminierung zu **108** reagieren. Eine anschließende Retro-Diels-Alder-Reaktion unter Abspaltung von **20** führt zum Chinon **110**, welches mit einem weiteren Moläquivalent **26** und anschließender zweifacher HBr-Eliminierung zum Nebenprodukt **107** reagiert.

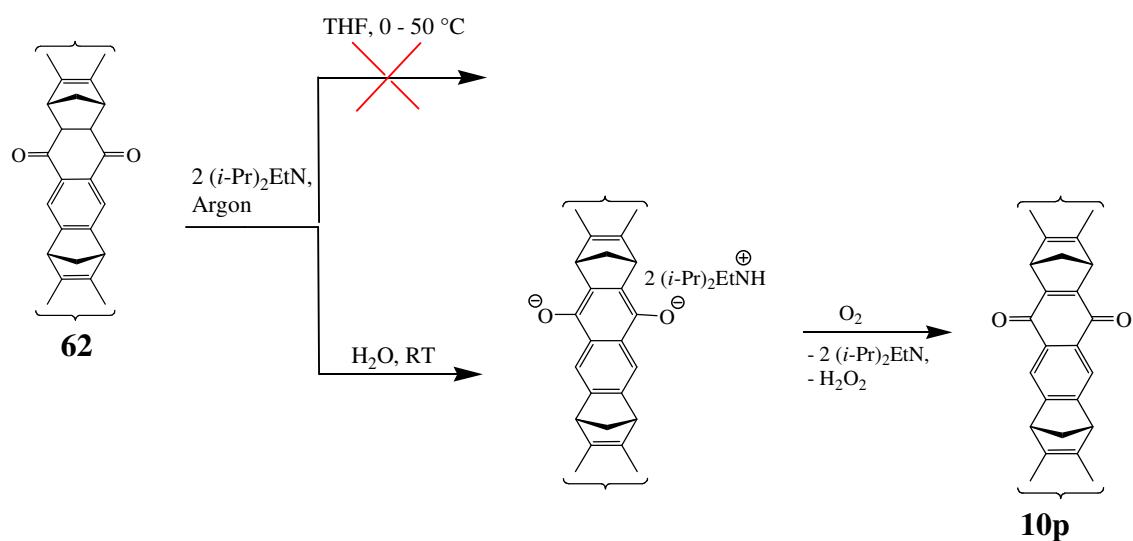
Abbildung 2.27 oben: Darstellung der Klammer **62**unten: Möglichkeiten zur Bildung des Nebenproduktes **107**

Der Versuch der Phosphorylierung der Klammer **62** erfolgt mit POCl<sub>3</sub> und Diisopropylethylamin als Hilfsbase in THF unter Argonatmosphäre zunächst bei 0 °C. Da eine Fällung des in THF schwerlöslichen Hydrochlorids der Hilfsbase ausbleibt, wird die Reaktionsmischung zunächst auf Raumtemperatur aufgewärmt und einige Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Nacht auf 50 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung zur Hydrolyse des vermeintlich vorliegenden Phosphorsäurechlorids der Klammer mit Wasser versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Isolierung und Reinigung liefert nicht die erwartete freie Phosphorsäure **10h**, sondern lediglich das durch Oxidation von **62** entstandene Chinon **10p** in 60%iger Ausbeute.



**Abbildung 2.28** Reaktionsschema zum Versuch der Synthese der Phosphat-substituierten Klammer mit zentraler Naphthalin-„Spacereinheit“ **10h**.

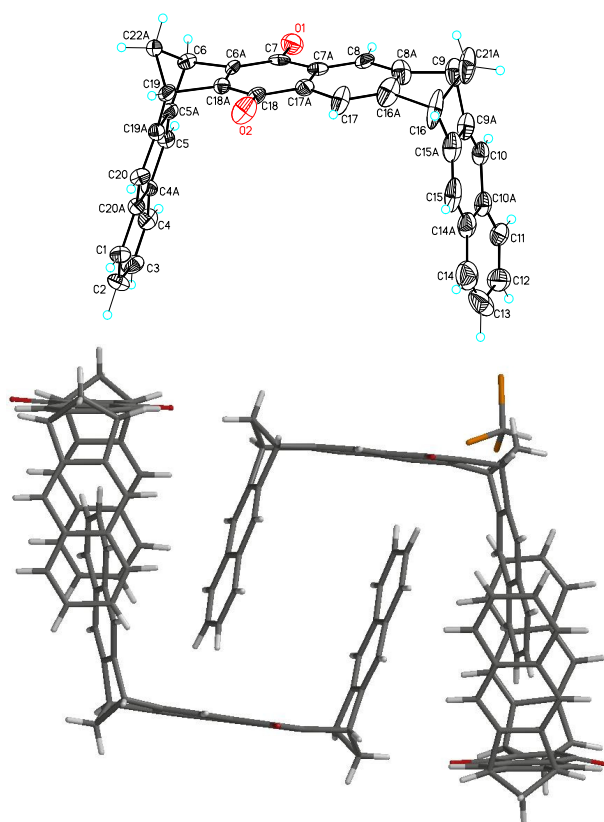
Da das Hydrochlorid der Hilfsbase in THF schwerlöslich ist, es im Laufe der Reaktion aber zu keiner Fällung kam, muss davon ausgegangen werden, dass keine Deprotonierung der Verbindung **62** in THF stattfand. Vermutlich fand diese Deprotonierung erst bei Zugabe des Wassers statt, wodurch das sich ausbildende Hydrochinondianion sofort durch den mit dem Wasser eingebrachten Sauerstoff zum Chinon **10p** oxidiert wurde.



**Abbildung 2.29** Postulierter Reaktionspfad der Entstehung des Chinons **10p** aus **62**.



Von der Naphthochinonklammer **10p** konnten ebenfalls für die Röntgenstrukturanalyse brauchbare Einkristalle erhalten werden. Die Kristallstruktur ist ein unabhängiger Strukturbeweis der Klammer **10p**. Sie (Abbildung 2.30) enthält 0.125 Moläquivalente fehlgeordnete Chloroformmoleküle. Es fällt auf, dass die Stabilisierung des Kristallgefüges ausschließlich über CH-Aren-Wechselwirkungen stattfindet. Diese Wechselwirkung wird durch Einlagerung der Naphthalinseitenwand der einen Klammer in die Kavität der anderen Klammer ermöglicht. Zusätzlich findet man CH-Aren-Kontakt zwischen den Protonen der Naphthalinseitenwand der einen Klammer mit der Außenseite der Naphthalinseitenwand der anderen Klammer.  $\pi\pi$ -Stapelwechselwirkungen, welche das Dimer der Phosphonatklammer **11g** in D<sub>2</sub>O stabilisieren (vgl. Abbildung 2.40 auf S. 63), werden nicht gefunden. Diese ungewöhnliche Anordnung der Klammern im Kristall ist vermutlich auf Packungseffekten zurückzuführen. Es stellt sich jedoch die Frage nach der Struktur eines möglichen Selbstassoziates einer Klammer des Typs **10** in Lösung. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Chinonklammer **10p** in CDCl<sub>3</sub> (Abbildung 2.31) gibt zumindest keinen Hinweis auf eine Selbstassoziation.



**Abbildung 2.30** Einheitszelle der Einkristallstruktur der Naphthalinklammer **10p** mit zentraler Naphthalin-„Spacereinheit“.

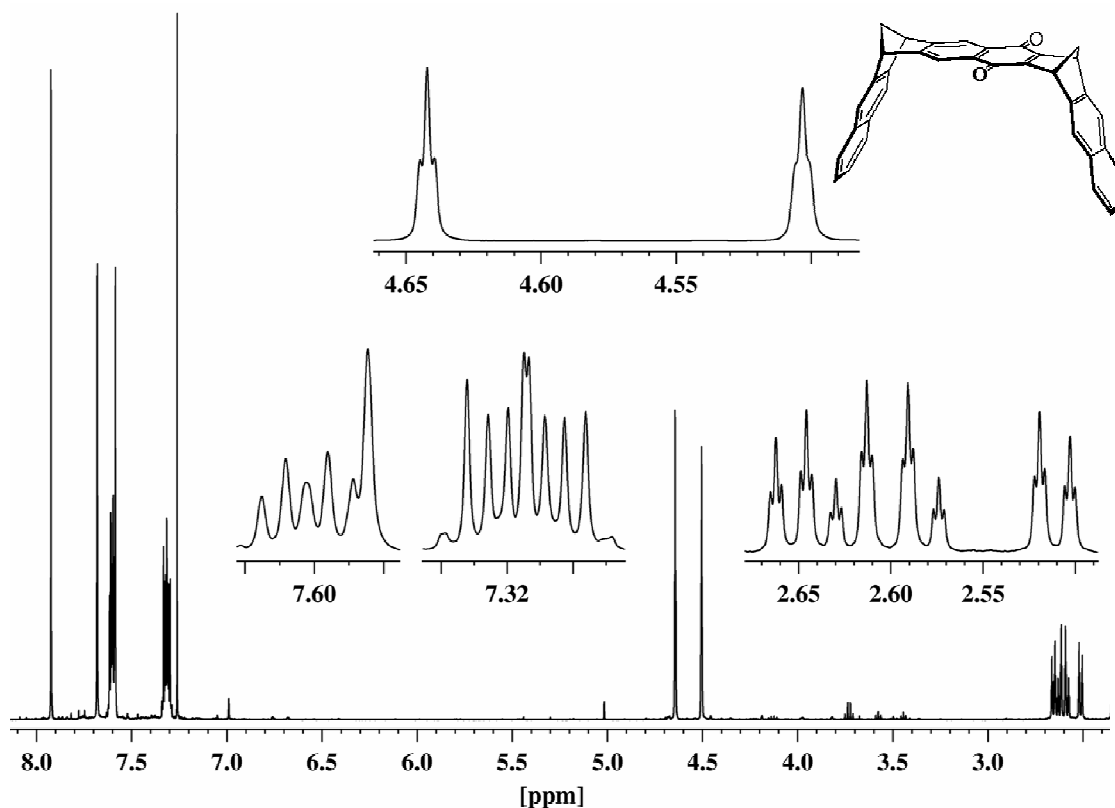


Abbildung 2.31  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Naphthochinonklammer **10p** in  $\text{CDCl}_3$  bei 25 °C.

Weitere Versuche, die Phosphat-substituierte Klammer **10h** aus dem Endion **62** darzustellen, wurden bislang nicht unternommen.

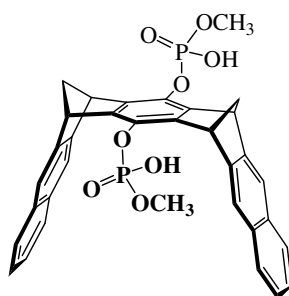
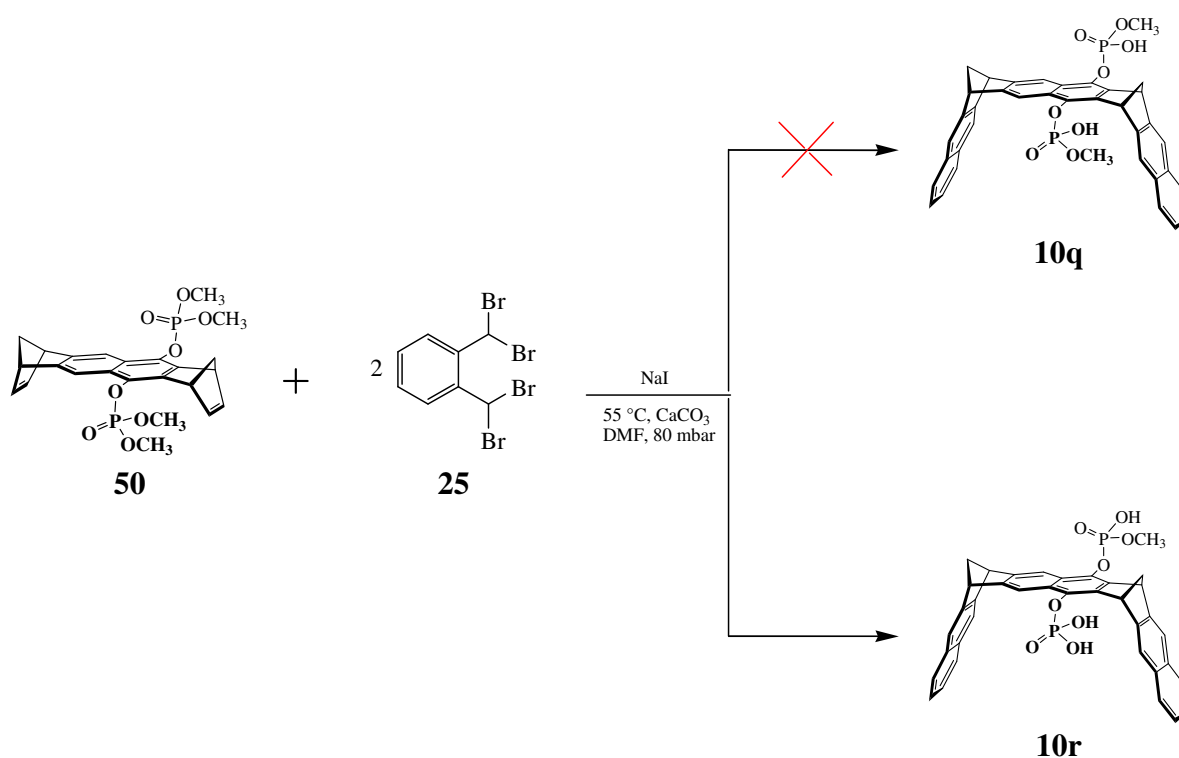


Abbildung 2.32 Struktur der Methylphosphorsäuresubstituierten molekularen Klammer mit Benzol-„Spacereinheit“ **9o**.

Da die Phosphat-substituierte Klammer **9o** durch Umsetzung des Bisdienophils **42** mit **25** synthetisiert werden konnte, sollte eine Phosphat-substituierte Klammer mit Naphthalin-„Spacer“ schließlich analog dazu durch Umsetzung des Bisdienophils **50** mit **25** dargestellt werden. Die Durchführung erfolgt analog der bei der Synthese der Klammer **9o** angewandten experimentellen Durchführung. In diesem Fall wird auf das Waschen des Rohproduktes mit

verdünnter Salzsäure verzichtet. Außerdem wird das Rohprodukt in Methanol statt Chloroform gelöst, um es durch Filtration von unlöslichen Nebenprodukten zu befreien.

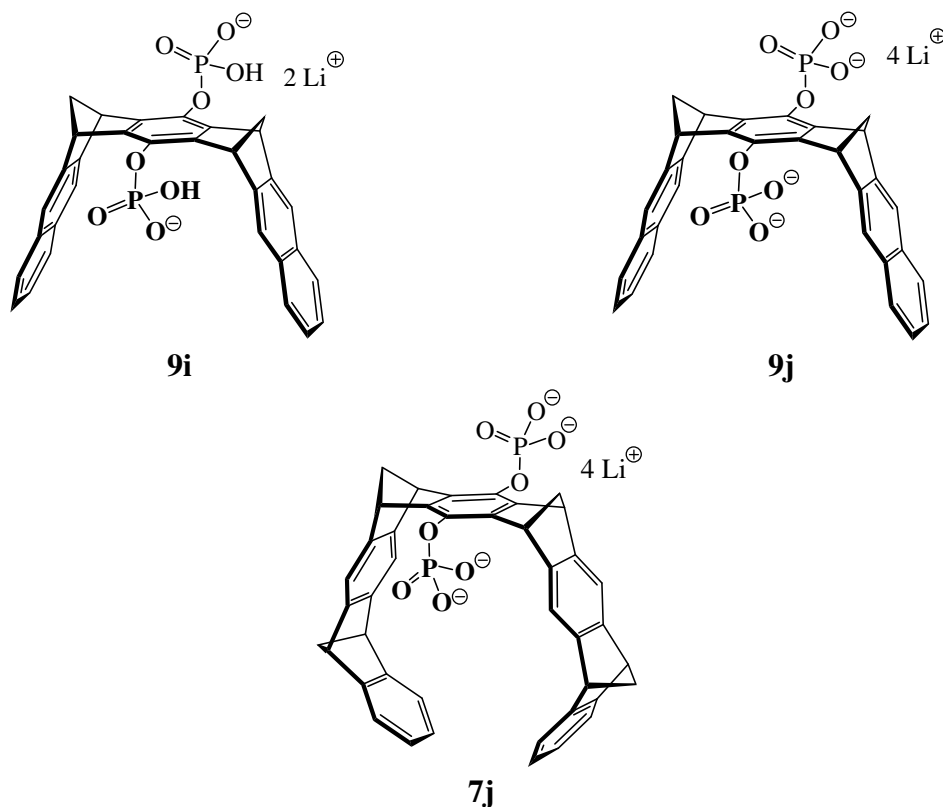
Die  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse (vgl. Kapitel 4.2.6) zeigt ein Dublett bei 3.7 ppm der Intensität 3 H, was auf eine am Phosphoratom sitzenden Methoxygruppe schließen lässt. Die durch die beiden unterschiedlichen Substituenten an der zentralen Naphthalin-„Spacereinheit“ auftretende vollständige Asymmetrie der Klammer lässt sich auch an den anderen  $^1\text{H}$ -NMR-Signalen festmachen. Für jedes Proton der Klammer wird ein separates Signal detektiert.  $^1\text{H}$ -NMR- und ESI-MS-Analyse lassen auf den Monomethylester **10r** als Produkt schließen, das wahrscheinlich als racemisches Gemisch der beiden möglichen Enantiomere vorliegt.



**Abbildung 2.33** Syntheseschema zum Versuch zur Darstellung der Phosphatklammer **10q**.

Ein Versuch, das Rohprodukt von **10r** durch HPLC zu reinigen, schlug fehl. Die bei der HPLC des Rohproduktes der Klammer **10r** erhaltenen Retentionsprofile (vgl. Kapitel 4.2.6) zeigt, dass die Zusammensetzung des als Elutionsmittel verwendeten Methanol/Wasser-Gemisches offensichtlich einen empfindlichen Einfluss auf die Retentionszeit der verschiedenen Komponenten des Substanzgemisches hat. Die starke Verbreiterung der Retentionspeaks deutet jedoch auf eine Zersetzung der Substanz hin. Versuche, eine Enantiomerentrennung durch Verwendung einer chiralen Säule zu erreichen, wurden daher noch nicht unternommen.

## 2.7 Supramolekulare Eigenschaften der Phosphat-substituierten Rezeptoren **9i,j** und **7j**



**Abbildung 2.34** Wasserlösliche, molekulare Phosphat-substituierte Klammern **9i,j** und Pinzette **7j** mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“.

In dieser Arbeit haben wir uns auf die supramolekularen Eigenschaften der wasserlöslichen hydrogenphosphat- und Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j** sowie der Phosphat-substituierten Benzolpinzette **7j** konzentriert. Die molekularen Klammern **9i** und **9j** zeigen, wie schon erwähnt, in wässriger Lösung unterschiedliche pH-Werte (**9i** reagiert leicht sauer und **9j** reagiert leicht basisch). Die meisten Untersuchungen haben wir in gepufferter wässriger Lösung bei pH = 7.2 durchgeführt. In diesem Medium ist es gleichgültig, ob man von dem Hydrogenphosphat **9i** oder dem Phosphat **9j** ausgeht. Im Puffer werden die Hydrogenphosphatgruppen teilweise deprotoniert und die Phosphatgruppen teilweise protoniert. Die Untersuchungen mit der Phosphat-substituierten Benzolpinzette **7j** haben wir nur in gepufferter Lösung durchgeführt.

Zur Bestimmung der Rezeptoreigenschaften der Klammern **9i,j** und der Pinzette **7j** wurden  $^1\text{H}$ -NMR-Titrations sowie in einigen Fällen spektrofluorimetrische Titrations durchgeführt. Dabei wurde eine breite Palette biologisch wichtiger Substrate z.B. die Nucleoside und

Nucleotide sowie Enzym-Cofaktoren und Aminosäuren bzw. Oligopeptide untersucht. Vorarbeiten zu diesen Untersuchungen wurden bereits in der Diplomarbeit<sup>[84]</sup> hinsichtlich der Komplexierung des Cofaktors  $\text{NAD}^+$  (**83**) und seiner Modellverbindung NMNA (**82**) durchgeführt.

### 2.7.1 Bestimmung der Assoziationskonstante ( $K_a$ ) und der Komplex-induzierten $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) mittels $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsexperimente

Die magnetische Anisotropie der Areneinheiten des Rezeptormoleküls hat einen starken Einfluss auf die magnetische Umgebung und somit auf die chemische Verschiebung der Protonen eines Substratmoleküls.<sup>[35]</sup> Umgekehrt wird auch die chemische Verschiebung der Protonen des Rezeptormoleküls durch die Anwesenheit des Substratmoleküls beeinflusst.<sup>[95, 96]</sup> Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie hat sich daher als eine besonders nützliche Methode erwiesen, um Informationen über die Komplexierungseigenschaften von Rezeptoren zu erhalten. Die chemische Verschiebung eines Substratprotons ist im Komplex sowohl von der intramolekularen Position des Protons im Substrat, als auch von der Position des Protons relativ zur Rezeptorkavität abhängig. Protonen, die im Anisotropiekegel der Areneinheiten liegen, werden abgeschirmt und somit hochfeldverschoben. Protonen, die dagegen in der Ebene des Arensystems liegen, werden entschirmt und somit tieffeldverschoben. Diese Effekte beruhen auf dem diamagnetischen Ringstromeffekt.<sup>[97]</sup>

Da sich bei der Komplexierung die chemische Verschiebung der Substratprotonen erfahrungsgemäß stärker ändert, als die des Rezeptors, werden die chemischen Verschiebungen der Substratsignale zur Auswertung eines  $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsexperimentes herangezogen.

Die Betrachtung der maximalen Komplex-induzierten Verschiebung ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ), die durch  $^1\text{H}$ -NMR-Titration für verschiedene Protonen bestimmt werden kann, liefert einen qualitativen Einblick in die Komplexgeometrie. Diese lässt sich dann häufig durch Kraftfeldrechnungen sowie quantenchemische Rechnungen bekräftigen oder sogar durch Einkristallstrukturanalysen bestätigen.

Aus der Abhängigkeit der chemischen Verschiebung vom Verhältnis von Rezeptor zu Substrat kann die Assoziationskonstante ( $K_a$ ) bestimmt werden, aus der dann die freie Bindungsenthalpie ( $\Delta G$ ) berechnet werden kann. Die Komplexbildung und die Komplexdissoziation erfolgen in der Regel gegenüber der „NMR-Zeitskala“ schnell, so dass

nur die gemittelten Signale von freiem und komplexiertem Substrat beobachtet werden können.

Die Abhängigkeit der Komplex-induzierten Hochfeldverschiebung ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) von der Assoziationskonstante ( $K_a$ ) beschreibt folgende Gleichung:

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{\Delta\delta_{\text{max}}}{[S]_0} \cdot \left( \frac{1}{2} \cdot \left( [R]_0 + [S]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \cdot \left( [R]_0 + [S]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - [R]_0 \cdot [S]_0} \right) \quad 5$$

Analog kann auch die Konstante der Dimerisierung eines Rezeptors ( $K_{\text{dim}}$ ) durch eine  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bestimmt werden. Entsprechend findet auch hier die Assoziation und Dissoziation in der Regel gegenüber der „NMR-Zeitskala“ schnell statt, so dass nur die gemittelten Signale von freiem und assoziiertem Rezeptor beobachtet werden können. Die Abhängigkeit der durch die Assoziation induzierten Hochfeldverschiebung ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) von der Rezeptor-Gesamtkonzentration ( $[R]_0$ ) beschreibt folgende Gleichung:<sup>[86]</sup>

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{\Delta\delta_{\text{max}}}{[R]_0} \cdot \left( [R]_0 + \frac{1}{4 \cdot K_{\text{dim}}} - \sqrt{\frac{[R]_0}{2 \cdot K_{\text{dim}}} + \frac{1}{16 \cdot K_{\text{dim}}^2}} \right) \quad 6$$

### 2.7.1.1 Durchführung einer $^1\text{H}$ -NMR-Titration

Zur Bestimmung der Assoziationskonstante ( $K_a$ ) und der maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebung ( $\Delta\delta_{\max}$ ) der Substratsignale haben sich zwei Methoden bewährt. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bei konstanter Substratkonzentration liefert für Komplexe mit einer Assoziationskonstante bis etwa  $\leq 10^4 \text{ M}^{-1}$  verlässliche Werte. Hierbei wird eine definierte Menge  $m_R$  an Rezeptor in ein NMR-Röhrchen eingewogen und in einem definiertem Volumen der Substratlösung mit der Konzentration  $[\text{S}]_0$  gelöst. Die Konzentration der Substratlösung ist so zu wählen, dass zu Beginn der Titration der Rezeptor in 2 - 3 molarem Überschuss zum Substrat vorliegt. Durch Zugabe definierter Volumina der Substratlösung wird die Rezeptorkonzentration vermindert. Nach jedem Titrationsschritt wird ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgenommen.

Zur Untersuchung von Systemen mit einer Assoziationskonstante von  $K_a > 10^4 \text{ M}^{-1}$  werden genauere Resultate aus einer  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration erhalten. Hierbei werden Rezeptor und Substrat im 1:1-Molverhältnis eingewogen und in einer definierten Menge des verwendeten deuterierten Lösungsmittels gelöst. Diese Stammlösung wird zur Bereitung einer Verdünnungsreihe verwendet, wobei die Konzentration der Stammlösung als Startkonzentration dient, von der durch Verdünnung mit dem verwendeten Lösungsmittel fünf weitere Konzentrationen eingestellt werden, die sich je um Faktor 2 unterscheiden.

Bei beiden Methoden wird durch nichtlineare Extrapolation der hierbei erhaltenen Wertepaare für die Komplex-induzierte Hochfeldverschiebung ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) eines oder mehrerer Substratsignale und der Rezeptorkonzentration  $[\text{R}]_0$  mit Hilfe des Programmes TableCurve2D<sup>[98]</sup> nach Gleichung 5 die Assoziationskonstante ( $K_a$ ) sowie die maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebung ( $\Delta\delta_{\max}$ ) des untersuchten Substratsignals erhalten. Da die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Rezeptoren synthesebedingte Anteile an Methanol und Wasser enthalten und zum Teil hygroskopisch sind, wird die Konzentration  $[\text{R}]_0$  aus der Konzentration  $[\text{S}]_0$  durch Integration der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale von Rezeptor und Substrat im Spektrum mit den höchsten Substanzkonzentrationen bestimmt.  $[\text{S}]_0$  wird direkt aus der Einwaage berechnet.

Da die meisten Substrate mehrere nichtäquivalente Protonen enthalten, können die Parameter  $\Delta\delta_{\max}$  und  $K_a$  für jedes Proton bestimmt werden. Dies führt in vielen Fällen jedoch zu stark unterschiedlichen Ergebnissen für die Assoziationskonstante ( $K_a$ ) besonders bei stabilen

Komplexen, was auf den mit abnehmender maximaler Komplex-induzierter Hochfeldverschiebung ( $\Delta\delta_{\max}$ ) ansteigenden Fehler zurückgeführt werden kann.

Es werden daher vorwiegend die chemischen Verschiebungen der Substratsignale zur Auswertung herangezogen, die die größte Komplex-induzierte Verschiebung ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) zeigen. In vielen Fällen kommt es jedoch zu Überlagerungen durch andere Signale und/oder die beobachteten Signale sind infolge dynamischer Prozesse breit, so dass sich ein großer Ablesefehler ergibt. In diesen Fällen erfolgt die Auswertung durch Analyse der chemischen Verschiebungen weniger stark beeinflusster Signale.

### 2.7.2 Bestimmung der Assoziationskonstante ( $K_a$ ) mittels spektrofluorimetrischer Titration

Grundsätzlich kann die komplexierungsbedingte Änderung jeder physikalischen Größe zur Bestimmung der Assoziationskonstante des Komplexes herangezogen werden. Die in dieser Arbeit untersuchten Rezeptoren besitzen Naphthalineinheiten, welche nach Anregung mit UV-Licht der Wellenlänge 280 nm eine intensive Emissionsbande bei 340 nm zeigen. Die Intensitätsänderung  $\Delta I_{\text{obs}}$  dieser Bande, welche sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Komplexbildung zurückführen lässt, kann daher auch zur Bestimmung der Assoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes herangezogen werden. Die Abhängigkeit der beobachteten Intensitätsänderung ( $\Delta I_{\text{obs}}$ ) von der Assoziationskonstante ( $K_a$ ) beschreibt Gleichung 7.

$$\Delta I_{\text{obs}} = \frac{\Delta I_{\text{max}}}{[S]_0} \cdot \left( \frac{1}{2} \cdot \left( [R]_0 + [S]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \cdot \left( [R]_0 + [S]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - [R]_0 \cdot [S]_0} \right) \quad 7$$



### 2.7.2.1 Durchführung einer spektrofluorimetrischen Titration

Ein definiertes Volumen einer Lösung der Komponente A wird in der Fluoreszenzküvette vorgelegt und definierte Volumina einer Lösung der Komponente B bzw. des Komponentengemisches in der Lösung der Komponente A zutitriert. Dadurch wird die Konzentration der Komponente A, deren Fluoreszenzänderung beobachtet wird, konstant gehalten.

Nach jedem Titrationsschritt wird ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen und die Intensitätsänderung der Fluoreszenzbande detektiert. Eine detailliertere Beschreibung der spektrofluorimetrischen Titrationsen befindet sich in Kapitel 4.3.4 der vorliegenden Arbeit.

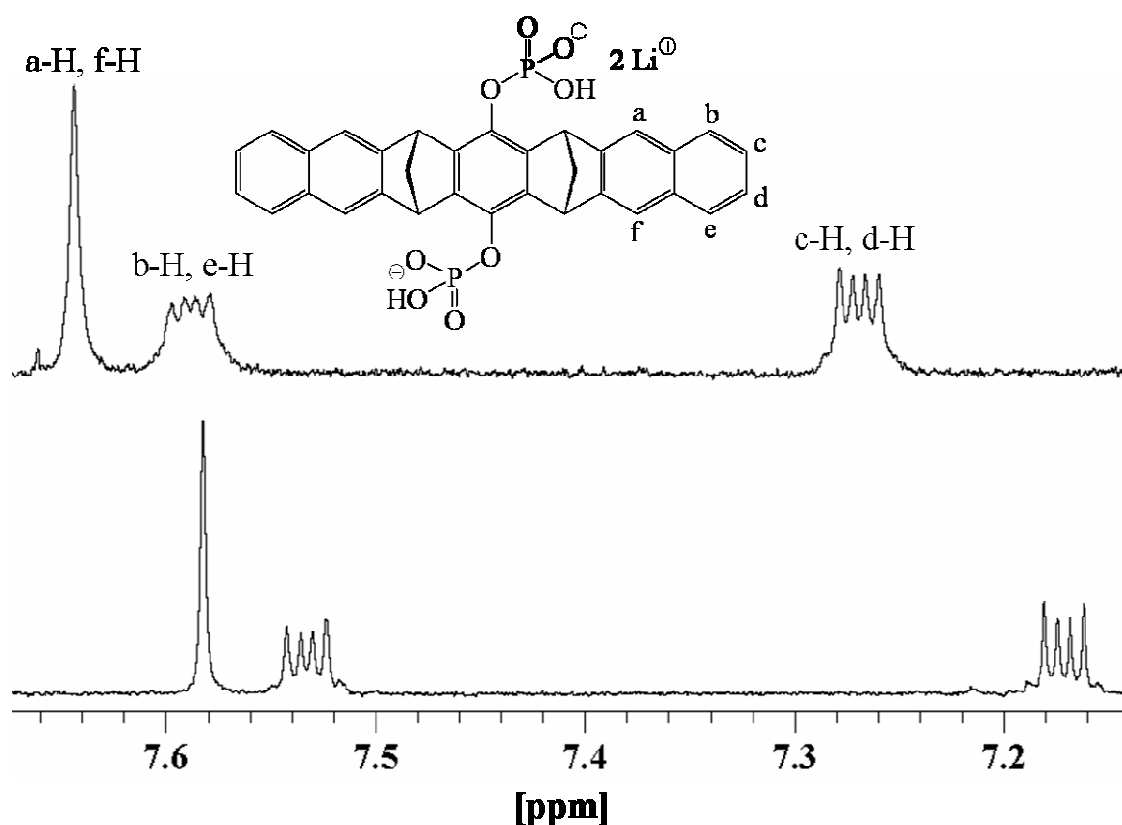
Die Ermittlung der Assoziationskonstante ( $K_a$ ) geschieht durch nichtlineare Extrapolation der Datenpaare aus der beobachteten Intensitätsänderung und dem Verhältnis aus den Anfangskonzentrationen von Substrat und Rezeptor ( $\Delta I_{\text{obs}}$  vs.  $[S]_0 \cdot [R]_0^{-1}$ ) nach Gleichung 7 mit Hilfe des Programmes Sigmaplot 9.0<sup>[99]</sup>.

### 2.7.3 Eigenassoziation der Rezeptoren 9i,j und 7j

Vor der Durchführung von Wirt-Gast-Bindungsexperimenten sollten das Wirt- und das Gast-System auf ein mögliches Eigenassoziationsverhalten hin untersucht werden. Die Eigenassoziation des Wirt- und Gastmoleküls stellt eine Konkurrenz zur Wirt-Gast-Assoziation dar. Da die hier untersuchten Gastmoleküle in gepufferter, wässriger Lösung keine Eigenassoziation zeigen, konzentrieren wir uns in diesem Abschnitt auf die Wirtmoleküle. Um Rezeptoreigenschaften sinnvoll vergleichen zu können, muss das Eigenassoziationsverhalten des Rezeptors bekannt sein. Die Phosphonat-substituierte Anthracenklammer **11g** sowie die Phosphonat-substituierte Pinzette mit Naphthalin-„Spacereinheit“ **8g** bilden äußerst stabile Dimere in Wasser ( $K_{\text{dim}} = 1.6 \cdot 10^5$  bzw.  $22.8 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ ). Dagegen beobachtet man im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum keine nachweisbare Dimerisierung der Phosphonatklammer **9g** mit Naphthalinseitenwänden und für die Phosphonat-substituierte Benzolpinzette **7g** nur eine geringfügige Tendenz zur Dimerenbildung in wässriger Lösung. In gepufferter, wässriger Lösung bilden die Phosphonatklammer **9g** und die Phosphonatpinzette **7g** hingegen schwache Dimere aus ( $K_{\text{dim}} = 30 \text{ M}^{-1}$  bzw.  $350 \text{ M}^{-1}$ ). Es war daher von Interesse herauszufinden, ob die

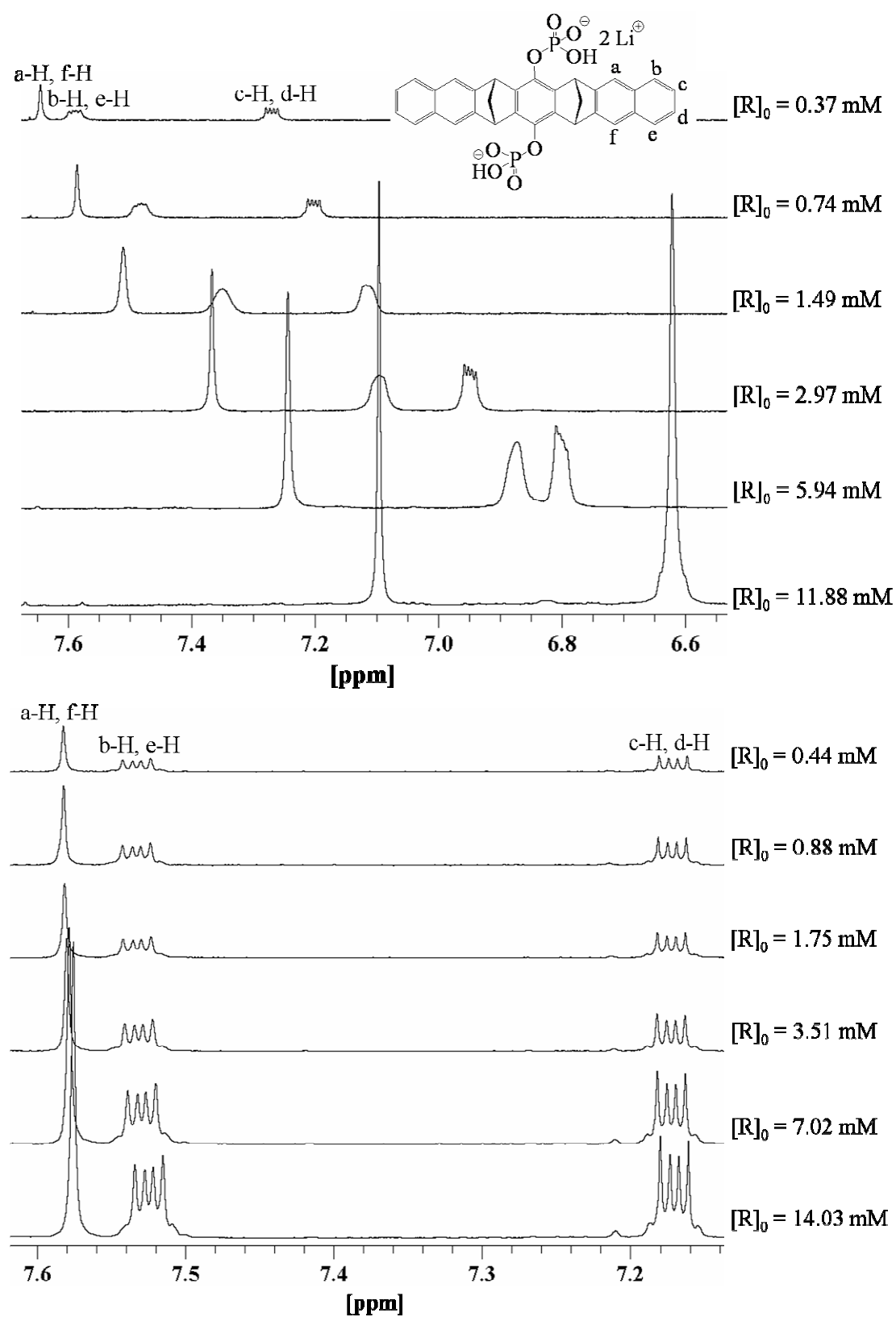
Hydrogenphosphat- und Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j** mit Naphthalinseitenwänden oder die Benzolpinzette **7j** in wässriger bzw. gepufferter wässriger Lösung zur Dimerisierung neigen.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Phosphatklammer **9i** in  $\text{D}_2\text{O}$  unterscheidet sich von seinem in  $\text{CD}_3\text{OD}$  gemessenen Spektrum. In  $\text{D}_2\text{O}$  erscheinen die Signale vor allem der aromatischen Protonen von **9i** verbreitert. (vgl. Abbildung 2.35)



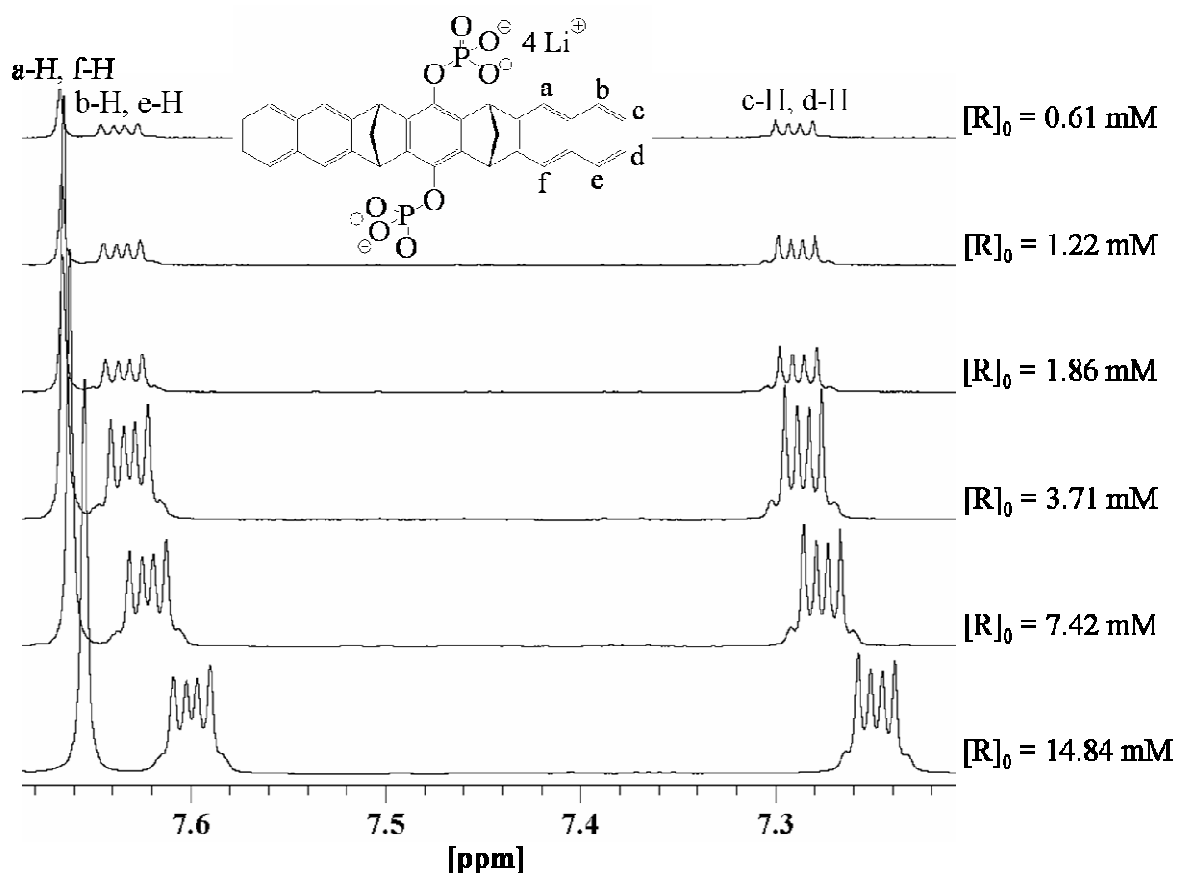
**Abbildung 2.35** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (aromatischer Bereich) der Phosphat-substituierten Klammer **9i** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (unten) und  $\text{D}_2\text{O}$  (oben).

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonen von **9i** zeigen in  $\text{D}_2\text{O}$  eine starke Konzentrationsabhängigkeit, die in  $\text{CD}_3\text{OD}$  allenfalls geringfügig ausgeprägt ist (vgl. Abbildung 2.36). In  $\text{D}_2\text{O}$  fällt außerdem eine mit zunehmender Konzentration der Klammer **9i** signifikante Hochfeldverschiebung der Signale der aromatischen Protonen von **9i** auf. Das Signal der Protonen b-H und e-H (vgl. Abbildung 2.36 oben) zeigt dabei die größte Beeinflussung.

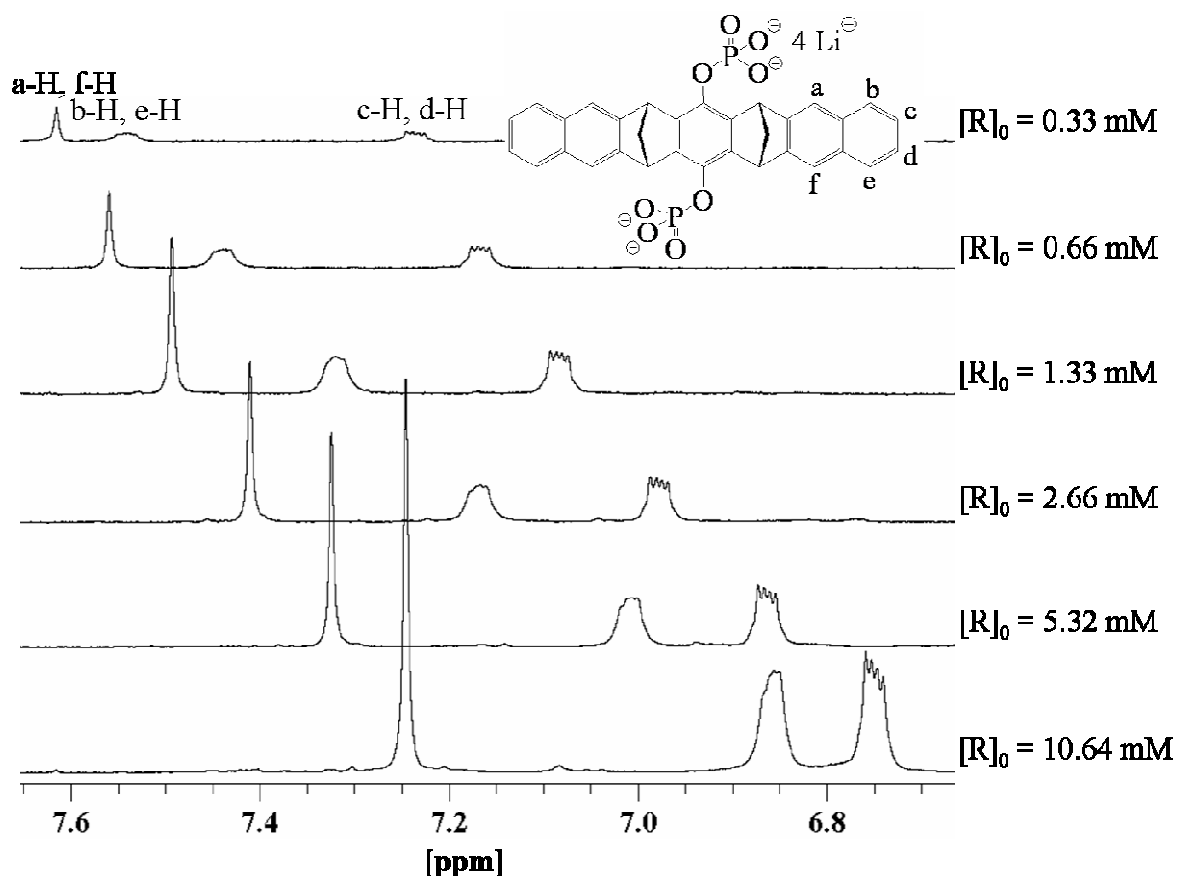


**Abbildung 2.36** Konzentrationsabhängigkeit der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (aromatischer Bereich) der Hydrogenphosphat-substituierten Klammer **9i** in  $\text{D}_2\text{O}$  (oben) und in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (unten).

Interessant ist die Tatsache, dass die Phosphatklammer **9j** in D<sub>2</sub>O keine signifikante Konzentrationsabhängigkeit der chemischen Verschiebungen ihrer <sup>1</sup>H-NMR-Signale zeigt. (vgl. Abbildung 2.37) Im Phosphatpuffer hingegen liegt wiederum eine starke Konzentrationsabhängigkeit vor, die mit der des Dilithiumsalzes **9i** in D<sub>2</sub>O vergleichbar ist. (siehe Abbildung 2.38)

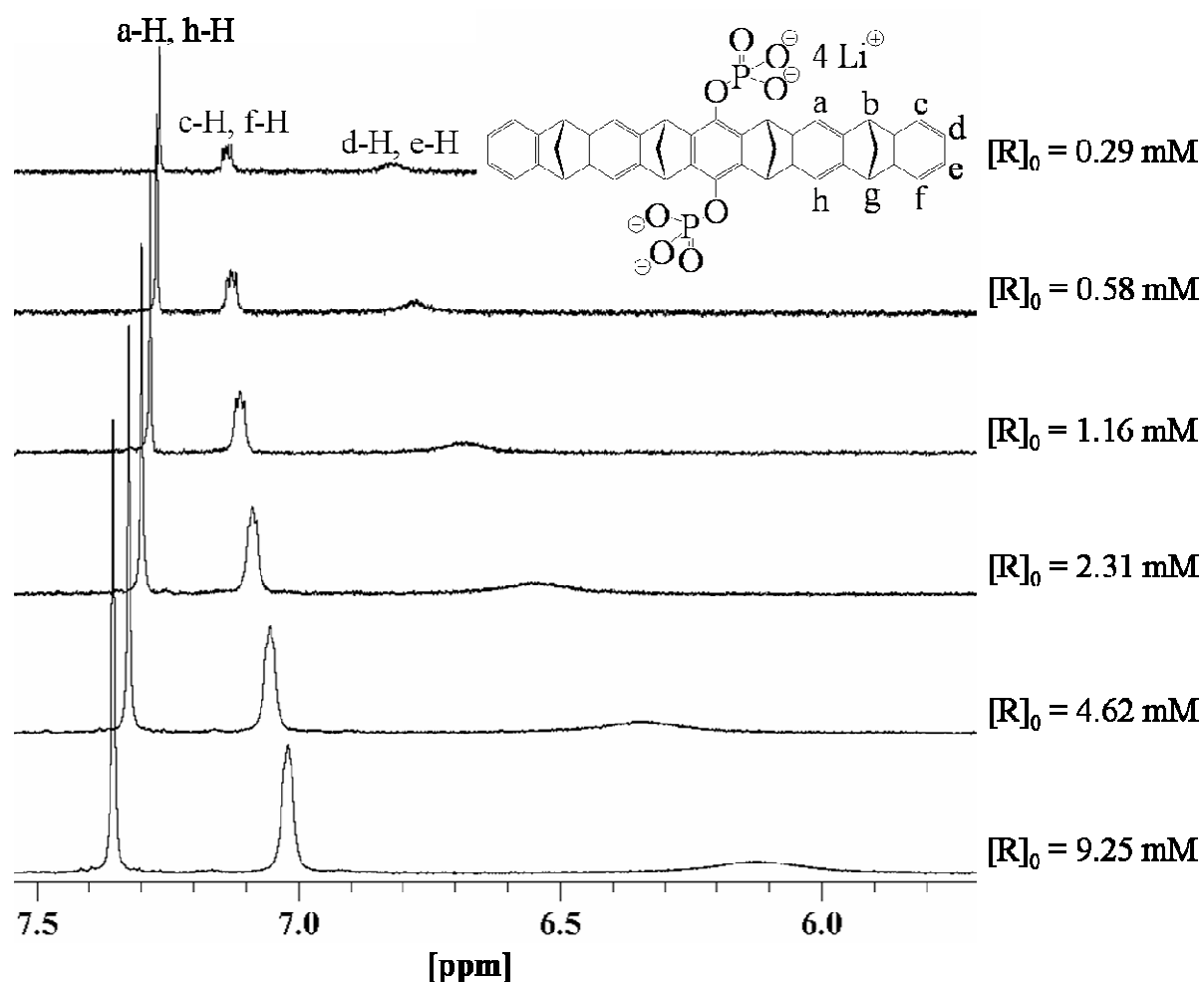


**Abbildung 2.37** Konzentrationsabhängigkeit der <sup>1</sup>H-NMR-Signale (aromatischer Bereich) der Phosphat-substituierten Klammer **9j** in D<sub>2</sub>O.



**Abbildung 2.38** Konzentrationsabhängigkeit der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (aromatischer Bereich) der Phosphat-substituierten Klammer **9j** im Phosphatpuffer.

Die Untersuchung der Konzentrationsabhängigkeit der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Phosphatpinzette **7j** im Phosphatpuffer liefert ähnliche Ergebnisse wie mit der Klammer **9j**. Im Unterschied zur Klammer zeigt hier jedoch das Signal der terminalen Protonen d-H und e-H die größte Hochfeldverschiebung. (vgl. Abbildung 2.39)

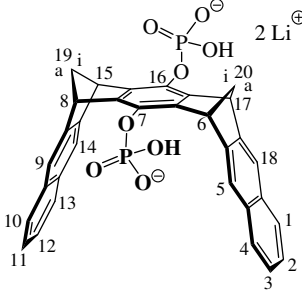
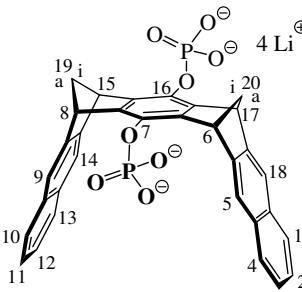
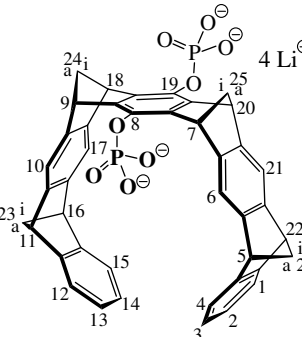


**Abbildung 2.39** Konzentrationsabhängigkeit der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (aromatischer Bereich) der Phosphat-substituierten Pinzette **7j** im Phosphatpuffer.

Die Fakten deuten auf eine Dimerisierung der Klammer **9i** in  $\text{D}_2\text{O}$ , der Klammer **9j** im Phosphatpuffer sowie der Pinzette **7j** im Phosphatpuffer hin, wie sie von den anderen schon diskutierten wasserlöslichen molekularen Klammern und Pinzetten bekannt ist.<sup>[83, 86]</sup>

Die Konzentrationsabhängigkeit der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (vgl. Abbildung 2.36, Abbildung 2.38 und Abbildung 2.39) diente zur Bestimmung der Dimerisierungskonstante ( $K_{\text{dim}}$ ) und der maximalen durch die Assoziation induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) unter Verwendung von Gleichung 6. Da die Grundlage von Gleichung 6 die Dimerisierung eines Rezeptors ist und die nichtlineare Anpassung an die Datenpunkte unter Verwendung dieser Gleichung sinnvolle Ergebnisse lieferte, kann bereits geschlossen werden, dass es sich bei der Aggregation der Rezeptoren **9i**, **9j** und **7j** um eine Dimerisierung handelt. Die Daten sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

**Tabelle 2.1** Vergleich der Eigenassoziationskonstanten ( $K_{\text{dim}}$ ) [ $\text{M}^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ] und maximalen durch die Assoziation induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) [ppm] der Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j** sowie der Phosphat-substituierten Pinzette **7j** im Phosphatpuffer bei 25 °C.

Rezeptor	$K_a$	$\Delta G$	$\Delta\delta_{\text{max}}$
 <p><b>9i</b></p>	$55 \pm 10^{\text{a)}$ k. A. b. <sup>b)</sup>	- 2.37	1.50 (2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 2.27 (1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 1.28 (5-H, 9-H, 14-H, 18-H)
 <p><b>9j</b></p>	$140 \pm 20$ k. A. b. <sup>b)</sup>	- 2.92	- 0.04 (19a-H, 20a-H), 0.02 (19i-H, 20i-H), 0.10 (6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 0.95 (2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 1.37 (1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 0.74 (5-H, 9-H, 14-H, 18-H)
 <p><b>7j</b></p>	$60 \pm 10$	- 2.38	- 0.20 (5-H, 11-H, 16-H, 22-H), - 0.28 (6-H, 10-H, 17-H, 21-H), 0.37 (1-H, 4-H, 12-H, 15-H), 2.23 (2-H, 3-H, 13-H, 14-H)

<sup>a)</sup> D<sub>2</sub>O

<sup>b)</sup> CD<sub>3</sub>OD

k. A. b.: keine Assoziation beobachtet

Die für die molekularen Klammern mit Naphthalinseitenwänden **9i,j** und die Benzolpinzette **7j** gefundenen Dimerisierungskonstanten sind verglichen mit den für die Phosphonat- und Sulfat-substituierten Anthracenklammern **11g** und **11l** sowie der Naphthalinpinzette **8g** gefundenen Konstanten ( $K_{\text{dim}} = 1.6 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ ,  $1.9 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$  bzw.  $22.8 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ ) sehr klein.

**11g** und **8g** bilden dennoch sehr stabile Komplexe z.B. mit NMNA (**82**) in Wasser ( $K_a = 0.85 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ ,  $0.18 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$  in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bzw.  $0.89 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ ). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die schwache Selbstassoziation der Rezeptoren **9i**, **9j** und **7j** die Wirt-Gast-Assoziation nur geringfügig beeinflusst.

Die Tatsache, dass das Dilithiumsalz **9i** in  $\text{D}_2\text{O}$  ein Selbstassoziat bildet, **9j** hingegen nur im Phosphatpuffer kann folgendermaßen erklärt werden: In wässriger Lösung von Verbindung **9j** liegt an den Phosphatsubstituenten eine größere Ladungsdichte vor als bei Verbindung **9i**. Die negativ geladenen Phosphatsubstituenten üben eine repulsive Coulomb-Wechselwirkung aufeinander aus, die die attraktiven Wechselwirkungen zwischen den Klammergerüsten im Falle von **9i** teilweise und im Falle von **9j** nahezu vollständig kompensieren. Im Phosphatpuffer wird Verbindung **9j** teilweise protoniert, was zur Reduktion der Ladungsdichte an den Phosphatsubstituenten führt. Die Folge ist, dass **9j** im Phosphatpuffer aggregiert.

Dass **9i** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  keine Selbstassoziation zeigt, deutet auf einen großen Beitrag hydrophober Wechselwirkungen bei der Ausbildung der Selbstassoziate hin. Temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -NMR-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Dimerisierung der Klammern **11g** und **11l** ein stark enthalpiegesteuerter Prozess ist, der unter teilweiser Enthalpie-Entropie-Kompensation verläuft. Zusammen mit der Beobachtung, dass in Methanol keine Selbstassoziation der Klammern stattfindet, deutet dies darauf hin, dass die hydrophoben Wechselwirkungen nicht-klassischer Natur sind.<sup>[22]</sup>

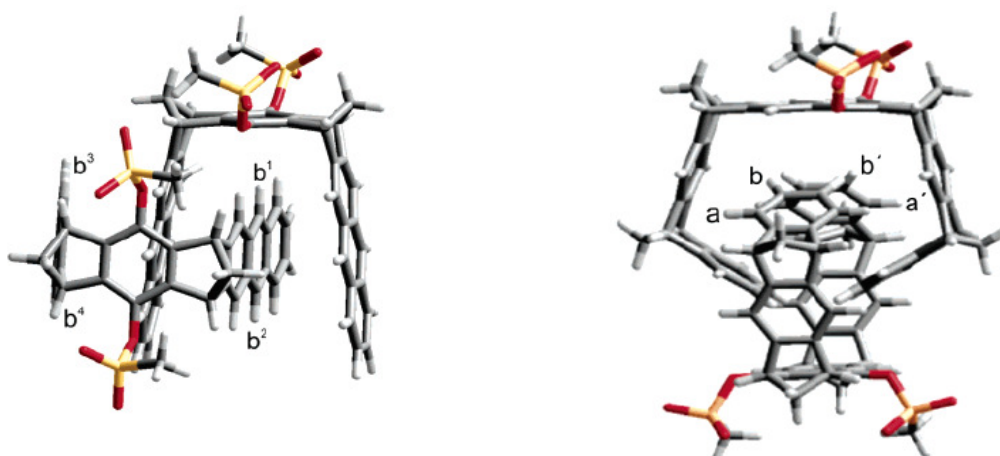
### 2.7.3.1 Strukturen der Eigenassoziate der Rezeptoren **9i**, **9j** und **7j**

Wie bereits erwähnt, bilden die Phosphonat-substituierte Anthracenklammer **11g** sowie die Phosphonat-substituierte Pinzette **8g** in Wasser Dimerenstrukturen aus. Beim Übergang von  $\text{CD}_3\text{OD}$  zu  $\text{D}_2\text{O}$  zeigen insbesondere die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Protonen b-H der Anthracenklammer **11g** und die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Protonen b-H/b'-H der Pinzette **8g** starke Assoziations-induzierte Hochfeldverschiebungen, welche mit den aus Monte-Carlo-Konformerensuchen erhaltenen Minimumstrukturen der Dimere  $(\mathbf{11})_2$  und  $(\mathbf{8})_2$  ( $\text{R} = \text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) (Abbildung 2.40) erklärt werden können. Die in Abbildung 2.40 gezeigten Strukturen sind chiral. Es wurde hier jeweils nur eines der beiden möglichen Enantiomere gezeigt. Durch den gegenüber der „NMR-Zeitskala“ schnellen Prozess der



Assoziation/Dissoziation wird im Falle der Anthracenklammer **11g** nur ein gemitteltetes Signal der chemisch nicht-äquivalenten Protonen  $b^1$ -H,  $b^2$ -H,  $b^3$ -H und  $b^4$ -H beobachtet. Im Falle der Pinzette **8g** werden je zwei Signale der Protonenpaare a-H/a'-H und b-H/b'-H beobachtet.

Die Monte-Carlo-Strukturen der Dimere konnten im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit Prof. C. Ochsenfeld von der Universität Tübingen durch quantenchemische Rechnungen bestätigt werden.<sup>[86]</sup> Hierzu wurden die  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen sowohl der freien Klammer **11** bzw. der freien Pinzette **8** als auch des Dimers  $(\mathbf{11})_2$  bzw.  $(\mathbf{8})_2$  ( $\text{R} = \text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) mit Hilfe quantenchemischer Methoden berechnet.<sup>[86]</sup> Die aus den Rechnungen erhaltenen chemischen Verschiebungen von freiem **11** bzw. **8** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) stimmen mit den in Methanol gemessenen Werten gut überein. Eine gute Übereinstimmung ergibt sich auch bei den berechneten chemischen Verschiebungen des Dimers mit den experimentellen Werten der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale von **11g** bzw. **8g** in  $\text{D}_2\text{O}$ .

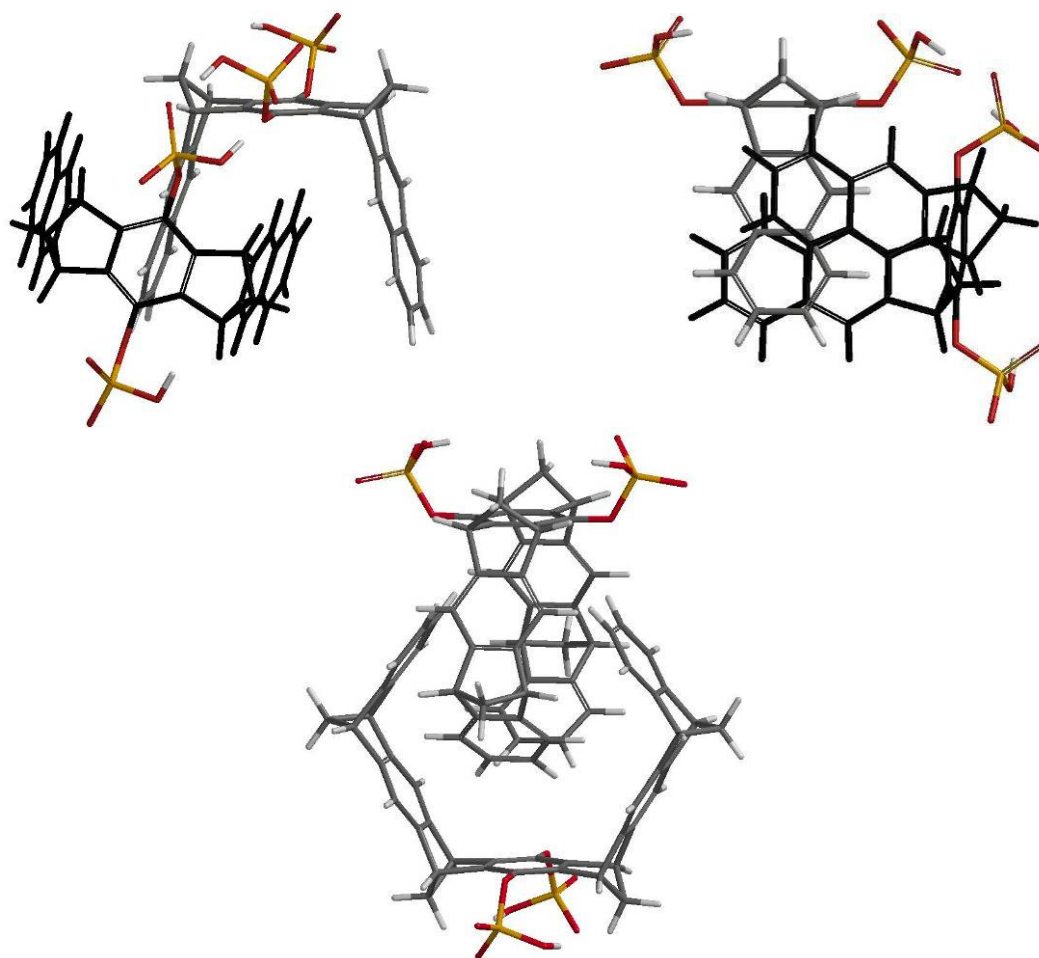


**Abbildung 2.40** Die in einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 6.5, AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$ , 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> ermittelten Energieminimumstrukturen des Dimers  $(\mathbf{11})_2$  ( $\text{R} = \text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) (*links*) und des Dimers  $(\mathbf{8})_2$  ( $\text{R} = \text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) (*rechts*).

Da bei den Klammern **9i,j** und der Pinzette **7j** die zu der Klammer **11g** und der Pinzette **8g** analogen Protonen in  $\text{D}_2\text{O}$  bzw. in gepuffertem  $\text{D}_2\text{O}$  beeinflusst werden, deutet dies darauf hin, dass die Dimerenstrukturen der Verbindungen **9i,j** und **7j** zu denen der Verbindungen **11g** und **8g** ähnlich sind.

Um Informationen zur Struktur der Dimere der Rezeptoren **9i,j** und **7j** zu erhalten, wurden ebenfalls Monte-Carlo-Konformerensuchen mit dem Computerprogramm MacroModel 9.0<sup>[76, 77]</sup> unter Verwendung des AMBER\*-Kraftfeldes durchgeführt. Zur Berücksichtigung der Wasserumgebung diente ein Kontinuummodell des Dielektrikums für Wasser. Jede

Simulation wurde mit 5000 Rechenschritten durchgeführt. Aufgrund Ihrer pK-Werte besitzen die Phosphatsubstituenten des Rezeptors **9i** in D<sub>2</sub>O und der Rezeptoren **9j** und **7j** im Phosphatpuffer 1 - 2 negative Ladungen. Um die Ladungen symmetrisch zu verteilen und eine Überbewertung von Coulomb-Wechselwirkungen zu vermeiden, wurden die Substituenten mit je einer negativen Ladung versehen (Hydrogenphosphat-Ion). Es wurden die in Abbildung 2.41 gezeigten Minimumstrukturen der Dimere gefunden, welche große Ähnlichkeit zu den Strukturen der Dimere (**11g**)<sub>2</sub> und (**8g**)<sub>2</sub> aufweisen.



**Abbildung 2.41** Die in einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> ermittelten Energieminimumstrukturen des Dimers (**9**)<sub>2</sub> (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) (*oben*) und des Dimers (**7**)<sub>2</sub> (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) (*unten*).

## 2.7.4 Supramolekulare Eigenschaften der Phosphat-substituierten molekularen Naphthalinklammern mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“ **9i,j**

Als Gastmoleküle für die molekularen Klammern **9i** und **9j** haben wir Pyridiniumsalze wie das als Kosower Salz bekannte 4-(Carbomethoxy-1-ethylpyridiniumiodid KS (**91**), *N*-Methylnicotinamidiodid NMNA (**82**), die Nucleotide NAD<sup>+</sup> (**83**) und NMN (**93**), die jeweils über einen Pyridiniumring verfügen sowie weitere Nucleoside und Nucleotide untersucht, deren Strukturen keinen Pyridiniumring mehr beinhalten. Außerdem haben wir in Kooperation mit J. Parola und F. Pina von der Universität Lissabon die Komplexbildung mit Flavyliumsalzen studiert. Wir beginnen hier mit der Beschreibung der Komplexbildung der „einfachen“ Pyridiniumsalze durch die Klammern **9i** und **9j**.

### 2.7.4.1 Bindung des Kosower Salzes (**91**) durch die Phosphat-substituierte Klammer **9j** im Phosphatpuffer

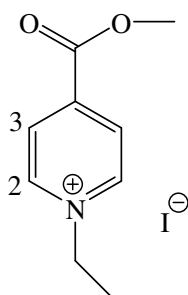
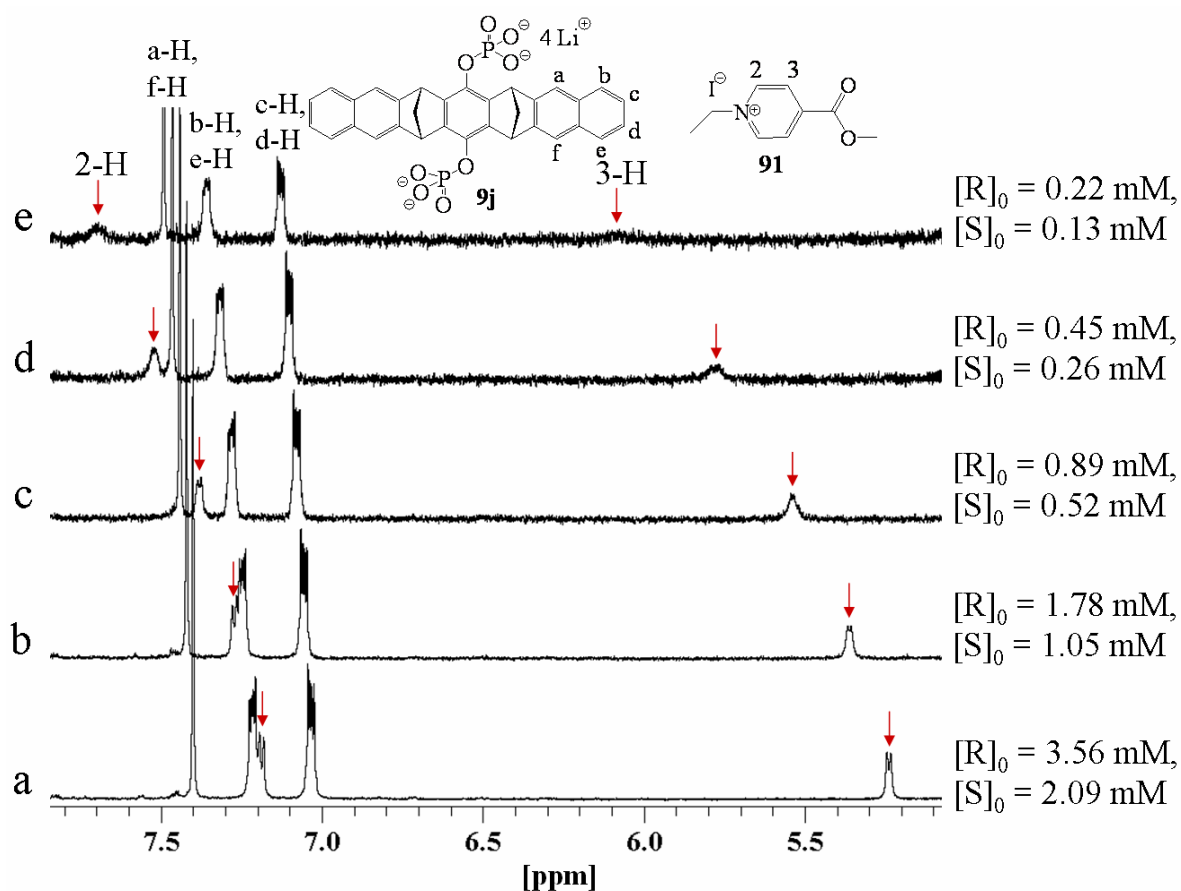


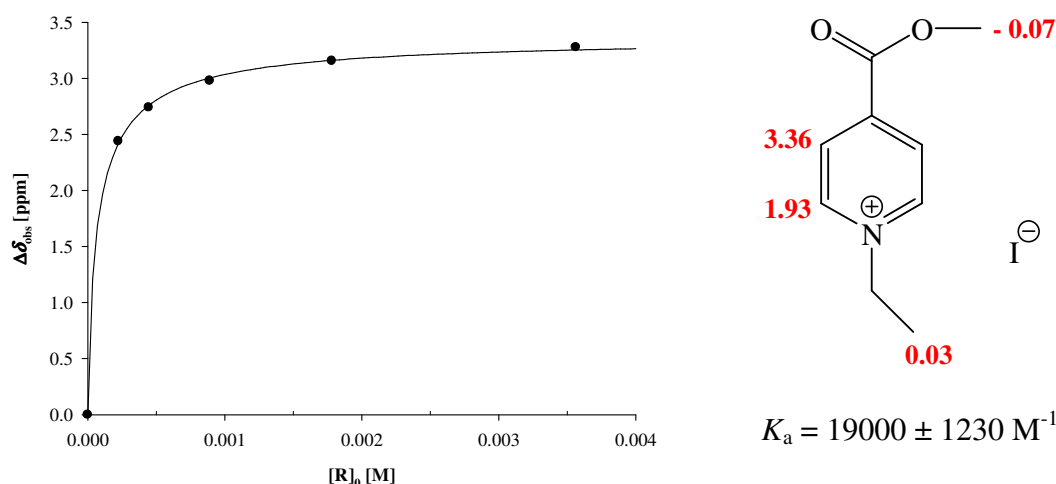
Abbildung 2.42 Struktur des Kosower Salzes (**91**).

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einer (1:1.7)-Mischung aus Kosower Salz (**91**) und der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer werden die Substrat-Signale zu hohem Feld verschoben (siehe Abbildung 2.43). Beispielsweise das Gastproton 3-H wird in dem in Abbildung 2.43 gezeigten <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum a um  $\Delta\delta_{\text{obs}} = 3.28$  ppm hochfeldverschoben. Bei der Verdünnung der NMR-Probe werden die Gastsignale zunehmend breiter. Diese Beobachtung deutet auf einen dynamischen Austauschprozess in einer mit der „NMR-Zeitskala“ vergleichbaren Geschwindigkeit zwischen komplexiertem und freiem Substrat hin. Dieser Austauschprozess ist jedoch immer noch so schnell, dass nur gemittelte Signale zwischen freiem und komplexiertem Gast beobachtet werden.



**Abbildung 2.43** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (500 MHz) der Verdünnungstitration zwischen dem Kosower Salz (**91**) und der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer bei 25 °C.

Abbildung 2.44 zeigt die Abhängigkeit der beobachteten Komplex-induzierten Verschiebung ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) des <sup>1</sup>H-NMR-Signals des Protons 3-H von **91** von der Konzentration der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer.



**Abbildung 2.44** *links:* Abhängigkeit der beobachteten Komplex-induzierten Verschiebung ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) des  $^1\text{H}$ -NMR-Signals des Protons 3-H von **91** von der Konzentration der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer bei 25 °C.

*rechts:* maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale von **91** und Assoziationskonstante ( $K_a$ ) des Komplexes mit der Klammer **9j** im Phosphatpuffer (der  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Wert des Gastprotons  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$  konnte nicht bestimmt werden, da das entsprechende  $^1\text{H}$ -NMR-Signal des freien Gastes durch das HOD-Signal überlagert wird).

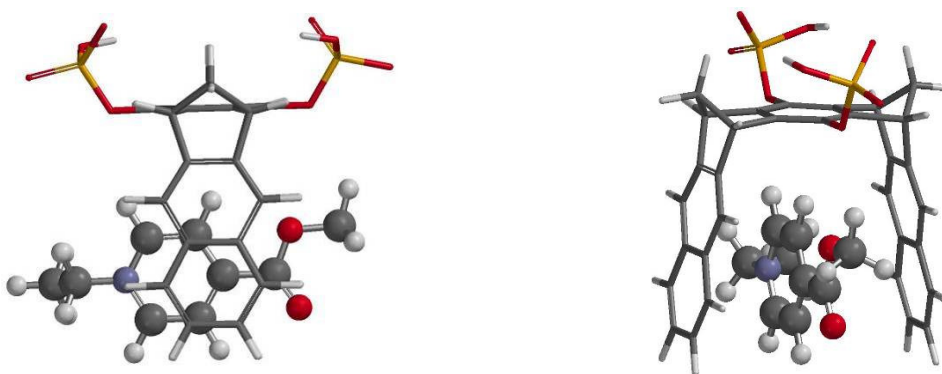
Die großen Hochfeldverschiebungen der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale von **91** zeigen, dass **91** im Komplex mit **9j** in der Klammerkavität eingeschlossen wird. Die Auswertung des Titrationsexperimentes mit dem Datenauswertungsprogramm TableCurve<sup>[98]</sup> ergibt, dass **91** mit der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer einen sehr stabilen Komplex bildet ( $K_a = 19000 \text{ M}^{-1}$ ).

#### 2.7.4.1.1 Aus den maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) abgeleitete Struktur des Komplexes 91@9j im Phosphatpuffer

Die maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Substratprotonen im Komplex geben wichtige Hinweise zur Struktur des Wirt-Gast-Komplexes. Aus dem Vergleich von Einkristallstrukturanalysen und den aus  $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsexperimenten erhaltenen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten ist bekannt, dass Gastprotonen, die im Komplex mit einer Klammer auf die zentrale „Spacereinheit“ gerichtet sind, die größte

Komplex-induzierte Hochfeldverschiebung erfahren. Dies konnte auch durch quantenchemische Berechnungen der  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Substratprotonen bestätigt werden.<sup>[81]</sup>

Abbildung 2.45 zeigt die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltene Energieminimumstruktur des Komplexes zwischen dem Kosower Salz (**91**) und der Phosphatklammer **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ). Das Proton 3-H in **91** befindet sich in der Kavität der Klammer und ist zusätzlich auf die zentrale Benzol-„Spacereinheit“ gerichtet, so dass für dieses Proton besonders große maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) resultieren. In der in Abbildung 2.45 gezeigten Wirt-Gast-Komplexstruktur sind die im freien Gast chemisch und magnetisch äquivalenten Protonen 2-H/4-H und 3-H/5-H nicht mehr äquivalent. Man erwartet unterschiedliche  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen für die jeweils zur zentralen Benzol-„Spacereinheit“ gerichteten Protonen. Die Komplex-Dissoziation/Assoziation sowie die Bewegung des Gastmoleküls innerhalb der Klammerkavität sind offensichtlich schnelle Prozesse bezüglich der schon mehrfach erwähnten „NMR-Zeitskala“, so dass für die im Komplex nicht-äquivalenten und der im freien Gastmolekül äquivalenten Protonen gemittelte Signale beobachtet werden. Dieses Phänomen der  $^1\text{H}$ -NMR-Signalmittelung haben wir bei allen Wirt-Gast-Komplexen in dieser Arbeit beobachtet. Durch Temperaturniedrigung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrometer lassen sich diese dynamischen Prozesse „ausfrieren“, so dass dann getrennte Signale für die im Komplex nicht-äquivalenten Gastprotonen beobachtet werden.<sup>[100]</sup> In dieser Arbeit wurden keine derartigen temperaturabhängigen NMR-Messungen durchgeführt, da das als Lösungsmittel benutzte Wasser bereits bei 0 °C fest wird. Die Erfahrungen mit anderen Wirt-Gast-Systemen haben aber gezeigt, dass man zu wesentlich niedrigerer Temperatur gehen muss als Wasser erlaubt, um diese dynamischen Prozesse „auszufrieren“ und getrennte Signale zu beobachten.

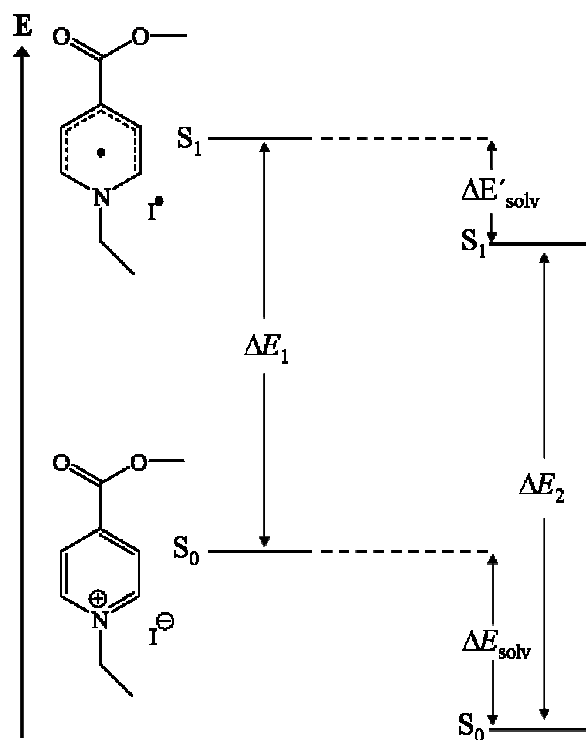


**Abbildung 2.45** Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltene Energieminimumstruktur des Komplexes zwischen dem Kosower Salz (**91**) und der Phosphatklammer **9** (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) in der Seitenansicht (*links*) und in der Frontansicht (*rechts*).

Der Vergleich des Monte-Carlo-Konformers mit den aus der <sup>1</sup>H-NMR-Verdünnungstitration erhaltenen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten zeigt, dass die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche erhaltene Minimumstruktur die in der Lösung vorliegende Komplexstruktur gut wiedergibt. Der für das Proton 2-H ermittelte große  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Wert deutet an, dass in der Komplexstruktur auch das positiv geladene Stickstoffatom in der Klammerkavität gebunden wird. Das Proton 2-H liegt in der aus der Monte-Carlo-Konformerensuche erhaltenen Minimumstruktur jedoch außerhalb der Kavität. Hieraus kann geschlossen werden, dass ein schnell bezüglich der „NMR-Zeitskala“ stattfindender „Shuttle“-Prozess vorliegt, bei dem die Klammer zwischen der ortho- und der meta-Position des Pyridiniumringes hin- und her wechselt. Dass für das Proton 3-H ein deutlich größerer  $\Delta\delta_{\text{max}}$  gefunden wird als für das Proton 2-H ( $\Delta\delta_{\text{max}} = 3.36$  gegenüber 1.93 ppm) zeigt, dass das Gleichgewicht dieses „Shuttle“-Prozesses offenbar auf der Seite der aus der Monte-Carlo-Konformerensuche erhaltenen Minimumstruktur liegt. Eine Struktur, in der das Proton 2-H in der Klammerkavität liegt, konnte in der Monte-Carlo-Konformerensuche nicht erfasst werden.

### 2.7.4.1.2 UV-Vis-spektroskopische Eigenschaften des Komplexes zwischen **91** und **9j** im Phosphatpuffer

**91** kann aufgrund seiner ausgeprägten Solvatochromie zur Bestimmung der Lösungsmittelpolarität nach der so genannten Z-Skala verwendet werden.<sup>[101-106]</sup> Als Solvatochromie einer Substanz wird die Abhängigkeit ihrer UV-Vis-Bande von der Polarität des Lösungsmittels bezeichnet. Das Absorptionsmaximum der CT-Bande der Substanz entspricht der Anregungsenergie  $\Delta E$  vom ionischen Grundzustand in den angeregten, diradikalischen Zustand. Wegen der Polarität des Grundzustandes wird seine Energie durch die Polarität des Lösungsmittels stärker beeinflusst als die Energie des angeregten Zustandes (vgl. Abbildung 2.46).



**Abbildung 2.46** Schematische Darstellung der Solvatochromie am Beispiel des Kosower Salzes (**91**).

Da **91** mit der Phosphatklammer **9j** einen sehr stabilen Komplex bildet, bietet dies die Gelegenheit, die Polarität der Klammerkavität zu untersuchen. Die Klammer **9j** sowie deren Lösung im Phosphatpuffer ist farblos und besitzt ein für Naphthalinsysteme charakteristisches UV-Spektrum. Auch die Lösung des Kosower Salzes (**91**) im Phosphatpuffer ist farblos, was bedeutet, dass die CT-Bande im ultravioletten Bereich des Spektrums liegt. Bei Mischung der

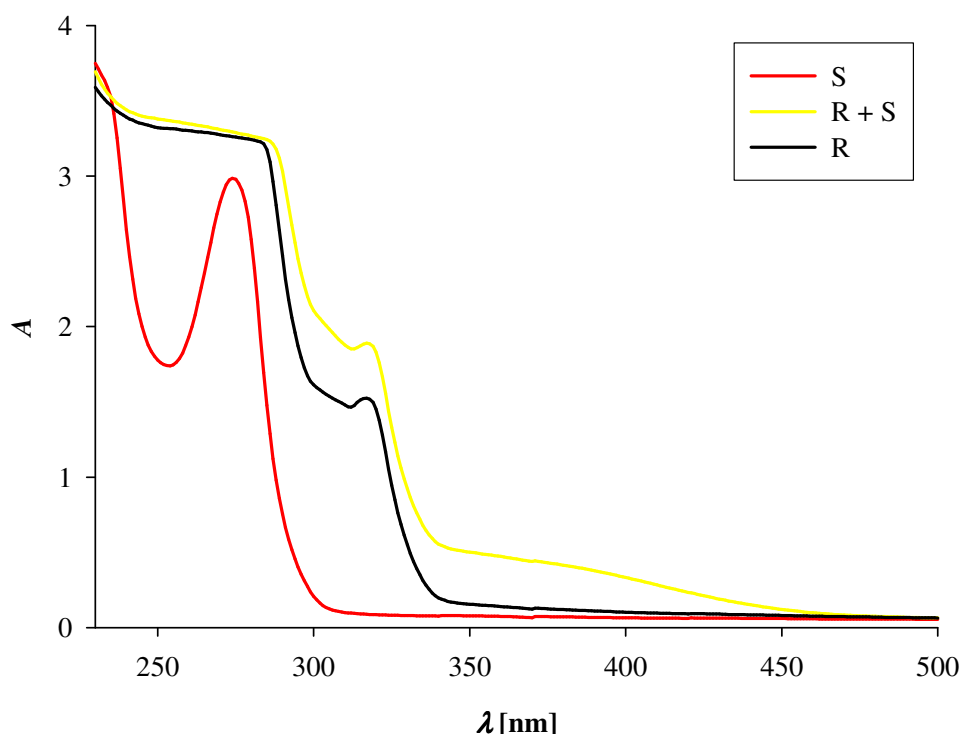


beiden farblosen Lösungen von **9j** und **91** wird eine blasse Gelbfärbung beobachtet (Abbildung 2.47).



**Abbildung 2.47** Photo einer Mischung des Kosower Salzes (**91**) und der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{91}]_0 = 8.58 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ;  $[\mathbf{9j}]_0 = 1.25 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  im Phosphatpuffer bei 25 °C).

Das UV-Spektrum einer Mischung aus **91** und **9j** im Phosphatpuffer zeigt, dass eine neue, sehr breite Bande zu finden ist, die durch die  $\alpha$ -Bande der Klammer überlagert ist. Die Ausläufer dieser Bande ragen in den sichtbaren Bereich des Spektrums (vgl. Abbildung 2.48), was die gelbliche Färbung der Lösung erklärt.



**Abbildung 2.48** UV-Vis-Spektren des Kosower Salzes **91** ( $[\mathbf{91}]_0 = 8.58 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ), der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.25 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ) und einer Mischung ( $[\mathbf{91}]_0 = 8.58 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ;  $[\mathbf{9j}]_0 = 1.25 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ) im Phosphatpuffer bei 25 °C.

Zur Charakterisierung des Komplexes **91@9j** im UV-Vis-Spektrum ist es erforderlich, die reinen UV-Vis-Spektren der Einzelkomponenten (des Substrates **91**, der Klammer **9j** und des Komplexes **91@9j**) zu vergleichen. Diese Spektren können mit dem Lambert-Beerschen Gesetz (Gleichung 8) berechnet werden. Hierzu wird die Konzentration  $c$  ( $[RS]$ ,  $[S]$  und  $[R]$ ) benötigt, welche wiederum aus den Gleichungen 9 - 11 und der Assoziationskonstante des Komplexes **91@9j** ( $K_a = 19000 \text{ M}^{-1}$ ) bestimmt werden können (siehe Tabelle 2.2). Die hieraus ermittelten Differenzspektren der Einzelkomponenten zeigt Abbildung 2.49.

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot d$$

8

Lambert-Beersches Gesetz

A: Absorption  
 $I_0, I$ : Intensität des ein- und austretenden Lichtstrahls  
 $\varepsilon$ : molarer Extinktionskoeffizient  
 $c$ : Konzentration  
 $d$ : Schichtdicke

$$[RS] = \frac{1}{2} \cdot \left( [R]_0 + [S]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \cdot \left( [R]_0 + [S]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - [R]_0 \cdot [S]_0}$$

9

$$[S] = [S]_0 - [RS]$$

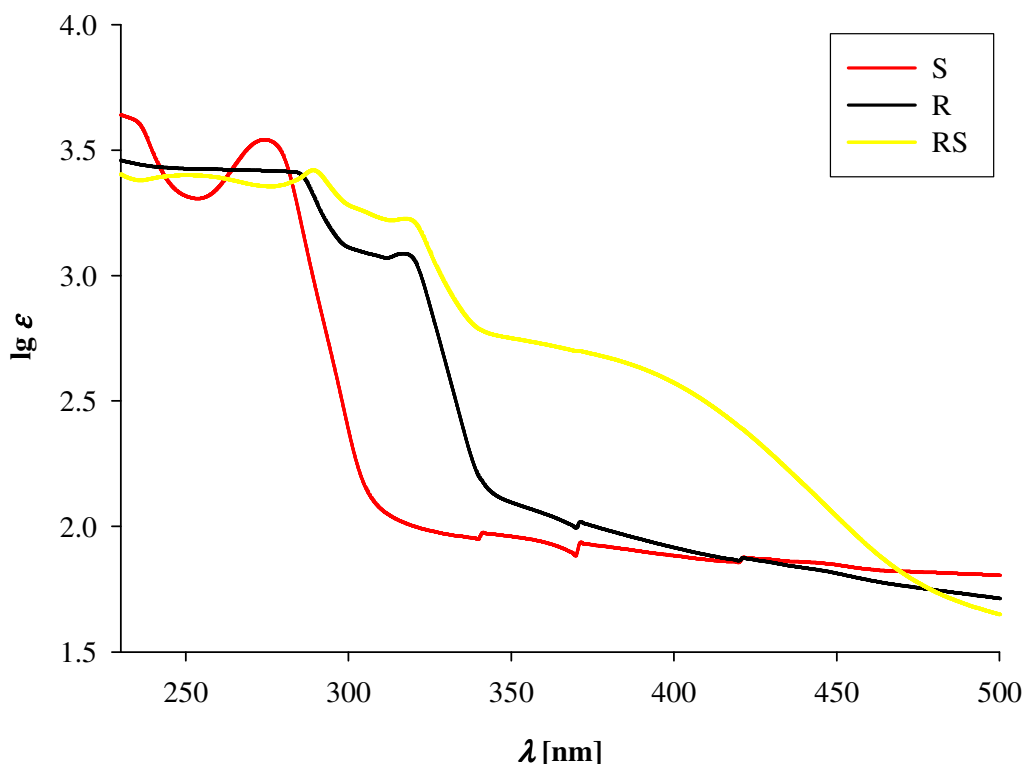
10

$$[R] = [R]_0 - [RS]$$

11

**Tabelle 2.2** Konzentrationen des Substrates (**91**), des Rezeptors (**9j**) und des Komplexes (**91@9j**) in einer Mischung des Kosower Salzes (**91**) und der Klammer **9j** bei den entsprechenden Anfangskonzentrationen  $[9j]_0$  und  $[91]_0$  berechnet nach den Gleichungen 9, 10 und 11 und der Assoziationskonstante des Komplexes **91@9j** im Phosphatpuffer.

$[9j]_0$ [M]	$[91]_0$ [M]	$[91@9j]$ [M]	$[9j]$ [M]	$[91]$ [M]	$\frac{[91@9j]}{[S]_0} \cdot 100\%$ [%]
$1.25 \cdot 10^{-3}$	$8.58 \cdot 10^{-4}$	$7.72 \cdot 10^{-4}$	$4.74 \cdot 10^{-4}$	$8.56 \cdot 10^{-5}$	90.0



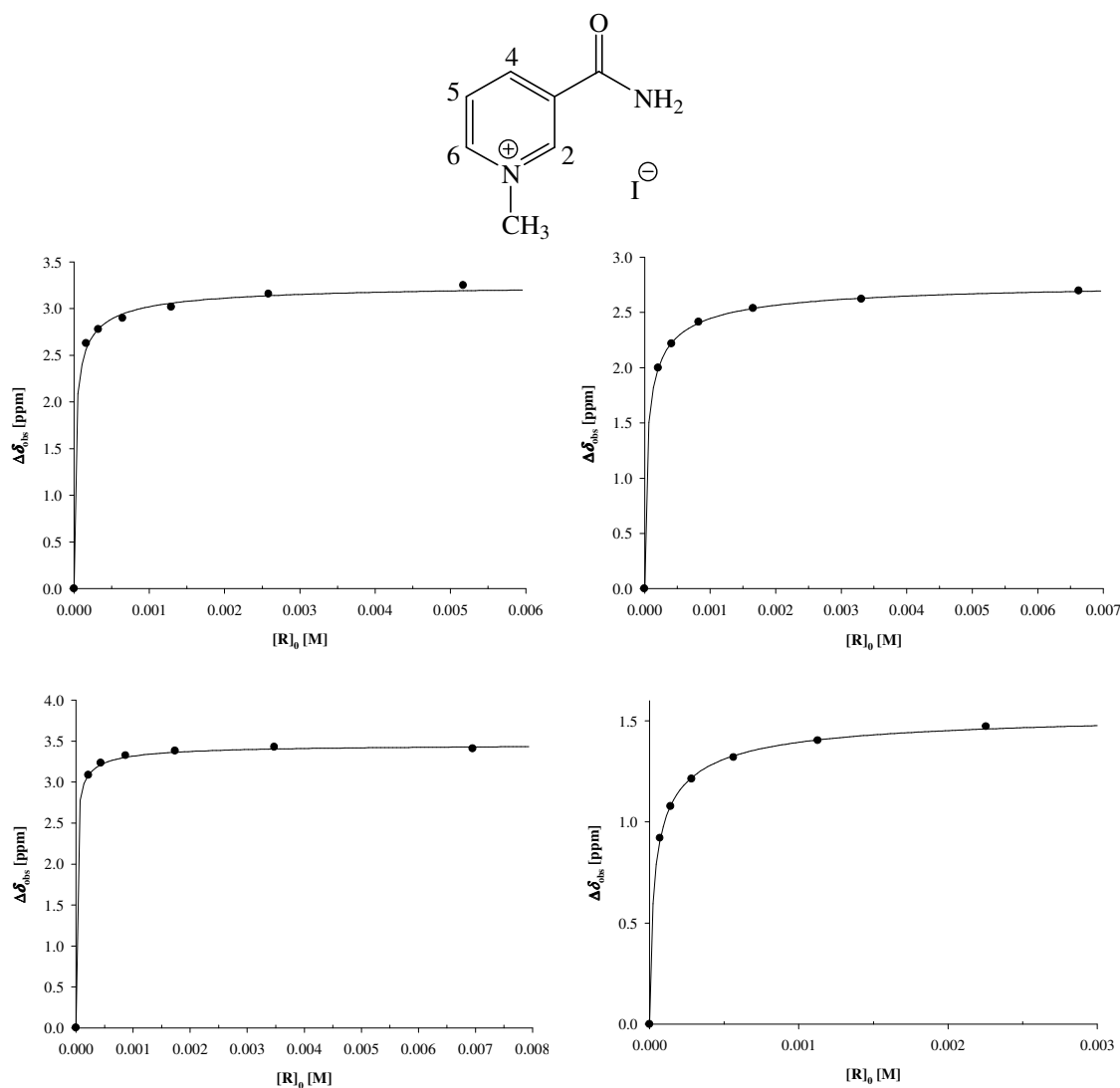
**Abbildung 2.49** Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz (Gleichung 8) berechnete UV-Vis-Differenzspektren des Kosower Salzes (**91**) ( $[91] = 8.56 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ), des Rezeptors **9j** ( $[9j] = 4.74 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ) und des Komplexes **91@9j** ( $[91@9j] = 7.72 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ) im Phosphatpuffer bei 25 °C.

Das in Abbildung 2.49 gezeigte Differenzspektrum zeigt, dass sich das Maximum der CT-Bande des Kosower Salzes (**91**) im Phosphatpuffer von 274 nm (freies **91**) zu 251 nm (**91@9j**) hypsochrom verschiebt. Zusätzlich wird eine neue, sehr breite CT-Bande gefunden, die als Schulter der  $\alpha$ -Bande des Komplexes auftritt.

Die beobachtete Blauverschiebung der CT-Bande von **91** bei Anwesenheit des Rezeptors **9j** im Phosphatpuffer ist konform mit der beobachteten Blauverschiebung der entsprechenden Bande in Chloroform bei Anwesenheit der dimethylenüberbrückten Anthracenklammer **11c** und der trimethylenüberbrückten Naphthalinklammer **14**.<sup>[72, 74, 107]</sup> Der Rezeptor bewirkt eine Stabilisierung des ionischen Grundzustandes von **91** durch Komplexbildung. Der elektronisch angeregte diradikalische Zustand wird hingegen gar nicht oder weniger gut stabilisiert. Der hieraus resultierende größere Energieunterschied zwischen Grundzustand und angeregtem Zustand führt zu einer Blauverschiebung der Absorptionsbande. Die neue CT-Bande, welche sich als Schulter der  $\alpha$ -Bande des Komplexes zeigt, und für die gelbliche Farbe der Lösung verantwortlich ist, resultiert aus einem Elektronentransfer vom Naphthalinsystem der Klammer **9j** auf das Pyridiniumion von **91**.

#### 2.7.4.2 Bindung von NMNA (**82**) durch die Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j**

NMNA (**82**) besitzt strukturelle Ähnlichkeit mit dem Kosower Salz (**91**), so dass ein ähnlich stabiler Komplex mit der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer erwartet wird. Es wurde die Assoziationskonstante der Komplexe von **82** mit dem Rezeptor **9i** in D<sub>2</sub>O und CD<sub>3</sub>OD sowie mit dem Rezeptor **9j** in D<sub>2</sub>O und im Phosphatpuffer durch eine <sup>1</sup>H-NMR-Verdünnungstitration bestimmt. Die hierbei erhaltene Abhängigkeit der beobachteten Komplex-induzierten Verschiebung ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) der <sup>1</sup>H-NMR-Signale von **82** von der Konzentration des Rezeptors zeigt Abbildung 2.50.



**Abbildung 2.50** Abhängigkeit der beobachteten Komplex-induzierten Verschiebung ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) eines  $^1\text{H}$ -NMR-Signals von **82** von der Konzentration der Phosphatklammer bei 25 °C.

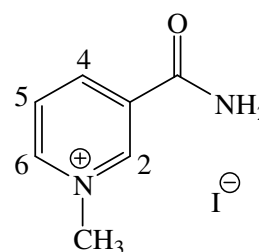
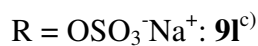
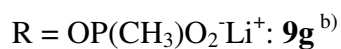
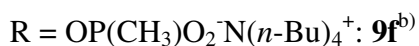
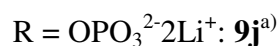
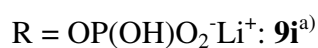
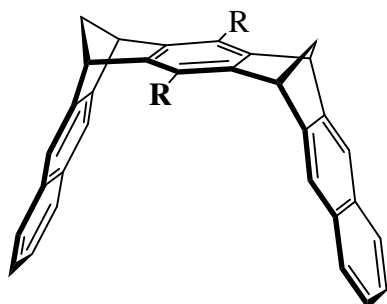
*oben links:*  $\Delta\delta_{\text{obs}}(4\text{-H})$  vs.  $[9i]_0$  in D<sub>2</sub>O, *oben rechts:*  $\Delta\delta_{\text{obs}}(5\text{-H})$  vs.  $[9i]_0$  in CD<sub>3</sub>OD,

*unten links:*  $\Delta\delta_{\text{obs}}(4\text{-H})$  vs.  $[9j]_0$  in D<sub>2</sub>O, *unten rechts:*  $\Delta\delta_{\text{obs}}(2\text{-H})$  vs.  $[9j]_0$  im Phosphatpuffer.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale des Substrates **82** erfahren durch die Anwesenheit der Klammer eine große Hochfeldverschiebung, was bereits auf eine Positionierung des Substrates **82** in der Klammerkavität hindeutet. Zudem besitzen die Signale eine geringe Abhängigkeit von der Konzentration des Rezeptors, was auf eine starke Assoziation schließen lässt. Besonders die Komplexe **82@9i** und **82@9j** besitzen offenbar große Stabilität, so dass die  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration zur Bestimmung der Assoziationskonstante ( $K_a$ ) hier bereits an ihrer Grenzen stößt. Hier liefert diese Methode jedoch zur Bestimmung der maximalen Komplex-

induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\max}$ ) zuverlässige Werte. Die aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungsexperimenten gewonnenen Ergebnisse sind in Tabelle 2.3 zusammengefasst.

**Tabelle 2.3** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $\text{M}^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\max}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen **82** und den Rezeptoren **9i**, **9j**, **9f**, **9g** und **9l** in  $\text{D}_2\text{O}$  bzw. im Phosphatpuffer bestimmt durch eine  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungsstrategie bei 25 °C.



Rezeptor	Lösungs- mittel	$\Delta\delta_{\max}$					$K_a$	$\Delta G$
		2-H	4-H	5-H	6-H	N-CH <sub>3</sub>		
<b>9i</b>	$\text{D}_2\text{O}$	1.68	3.55	3.11	2.30	1.03	$87500 \pm 17000$	- 6.73
<b>9i</b>	$\text{CD}_3\text{OD}$	1.54	2.50	2.78	1.46	1.25	$34100 \pm 800$	- 6.17
<b>9j</b>	$\text{D}_2\text{O}$	1.73	3.46	3.14	2.53	0.92	$220000 \pm 50000$	- 7.27
<b>9j</b>	Puffer	1.81	3.69	3.32	2.62	0.99	$33800 \pm 1700$	- 6.17
<b>9f</b>	$\text{D}_2\text{O}$	1.24	2.62	2.28	1.75	0.76	$83000 \pm 9400$	- 6.70
<b>9f</b>	$\text{CD}_3\text{OD}$	2.02	4.12	3.72	1.76	1.57	$1020 \pm 40$	- 4.10
<b>9g</b>	$\text{D}_2\text{O}$	1.30	2.76	2.38	1.85	0.77	$70000 \pm 7000$	- 6.70
<b>9g</b>	Puffer	1.61	3.47	3.07	2.25	0.99	$11500 \pm 1100$	- 5.52
<b>9g</b>	$\text{CD}_3\text{OD}$	1.59	3.16	2.98	1.59	1.27	$1700 \pm 100$	- 4.40
<b>9l</b>	$\text{D}_2\text{O}$ , Puffer	-	-	-	-	-	prec.*	-
<b>9l</b>	$\text{CD}_3\text{OD}$	1.10	1.11	1.79	0.93	0.81	$176000 \pm 18000$	- 7.15

\* der Komplex fällt aus <sup>a)</sup> diese Arbeit; <sup>b)</sup> [81, 108]; <sup>c)</sup> [83]

NMNA (**82**) bildet mit den Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j**, mit den Phosphonat-substituierten Klammern **9f** und **9g** sowie mit der Sulfat-substituierten Klammer **9l** stabile Wirt-Gast-Komplexe in D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>OD und im Phosphatpuffer. Erwartungsgemäß liegen die Stabilitäten der Komplexe von NMNA (**82**) und dem Kosower Salz (**9l**) mit der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer in derselben Größenordnung. Die Assoziationskonstanten der NMNA-Komplexe mit den hier vorgestellten molekularen Klammern variieren von  $K_a = 1700 \text{ M}^{-1}$  für den Komplex **82@9g** in CD<sub>3</sub>OD bis  $K_a = 220000 \text{ M}^{-1}$  für den Komplex **82@9j** in D<sub>2</sub>O. Die Sulfatklammer **9l** bildet in CD<sub>3</sub>OD den stabilsten Komplex mit **82** ( $K_a = 176000 \pm 18000 \text{ M}^{-1}$ ), der in D<sub>2</sub>O wie auch im Phosphatpuffer sogar unlöslich ist.

**9i**, **9f**, und **9g** bilden in D<sub>2</sub>O mit **82** einen gleichermaßen stabilen Komplex (vgl. Tabelle 2.3). **9j** bindet **82** jedoch viel stärker als **9i**, **9f**, und **9g**. Offensichtlich liefern die attraktiven Coulomb-Wechselwirkungen zwischen den entgegengesetzt geladenen ionischen Wirt- und Gast-Gruppen in Wasser im Gegensatz zu den Literaturdaten<sup>[8]</sup> einen großen Beitrag zur Komplexstabilität.

In allen Fällen wird **82** in CD<sub>3</sub>OD schwächer gebunden als in D<sub>2</sub>O. Dieser Befund zeigt, dass hydrophobe Wechselwirkungen zu einer Erhöhung der Komplexstabilität von CD<sub>3</sub>OD zu D<sub>2</sub>O führen.<sup>[8]</sup> Auffällig ist, dass der Komplex im Falle der Phosphatklammer **9i** beim Übergang von D<sub>2</sub>O nach CD<sub>3</sub>OD lediglich um den Faktor 2.5 geschwächt wird, während bei den Rezeptoren **9f** und **9g** die Assoziationskonstante beim Übergang von D<sub>2</sub>O nach CD<sub>3</sub>OD viel stärker (um den Faktor 81 bzw. 49) erniedrigt wird. Für diesen Befund gibt es derzeit keine Erklärung.

Die NMNA-Komplexe mit den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern **9j** und **9g** sind im Phosphatpuffer verglichen mit jenen in reinem D<sub>2</sub>O deutlich weniger stabil. Der Grund hierfür liegt darin, dass die mit dem Puffer eingebrachten Fremdionen die spezifischen elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast sowie die Hydrophobizität des wässrigen Mediums schwächen. Dieser Effekt wird auch als „salting-in“-Effekt bezeichnet.<sup>[8, 22, 109, 110]</sup>

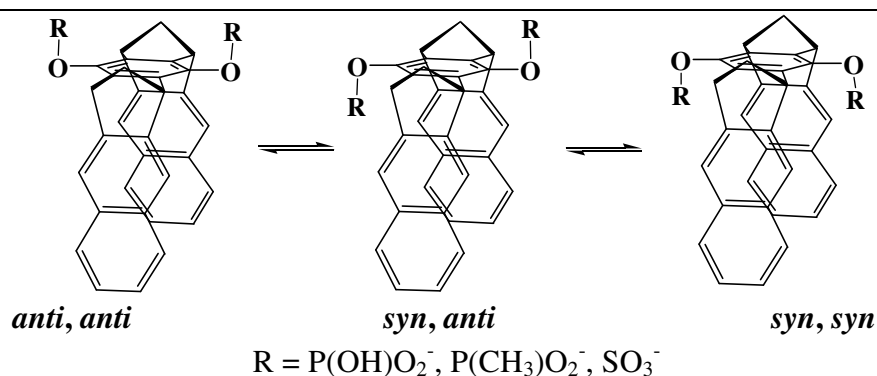
Überraschenderweise werden deutliche Unterschiede der Rezeptoreigenschaften hinsichtlich der Komplexierung von **82** gefunden. Die Phosphatklammern **9i,j** nehmen in der Reihe der in Tabelle 2.3 aufgelisteten Rezeptoren eine Sonderstellung ein, da ihre Rezeptoreigenschaften pH-abhängig sind. Aufgrund seines pK-Wertes reagiert das Dilithiumsalz **9i** in Wasser sauer indem es deprotoniert wird. **9j** reagiert hingegen basisch, da es durch Wasser protoniert wird. Die Klammern **9f**, **9g**, und **9l** liegen in wässriger Lösung vollständig deprotoniert vor. Die

zum Teil überraschenden Unterschiede der Rezeptoreigenschaften der Rezeptoren **9i,j,f,g,l** bezüglich der Komplexierung von **82**, die nur auf die Unterschiede in den Substituenten zurückgeführt werden können, lassen sich zum heutigen Zeitpunkt nicht erklären.

Verschiedene Faktoren können die Assoziationskonstante beeinflussen:

Eine Klammer, deren *syn,syn*-Anordnung der Substituenten gegenüber der *syn,anti*- oder *anti,anti*-Anordnung (vgl. Tabelle 2.4) energetisch bevorzugt ist, sollte weniger stabile Wirt-Gast-Komplexe bilden, als eine Klammer, deren *anti,anti*-Anordnung gegenüber den anderen Anordnungen der Substituenten energetisch bevorzugt ist. Um diesen Einfluss zu überprüfen, wurden Monte-Carlo-Konformerensuchen (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> durchgeführt. Die in Tabelle 2.4 gezeigten sehr geringen relativen Energien der verschiedenen Konformere legen nahe, dass konformative Energieunterschiede kaum einen Einfluss auf die Eigenschaften der Rezeptoren **9i,g,k** haben sollten.

**Tabelle 2.4** Die in einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltenen Energien der verschiedenen Konformationen der Phosphat-, Phosphonat- und Sulfat-substituierten Klammern **9** (R = P(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>, P(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub><sup>-</sup> und SO<sub>3</sub><sup>-</sup>).



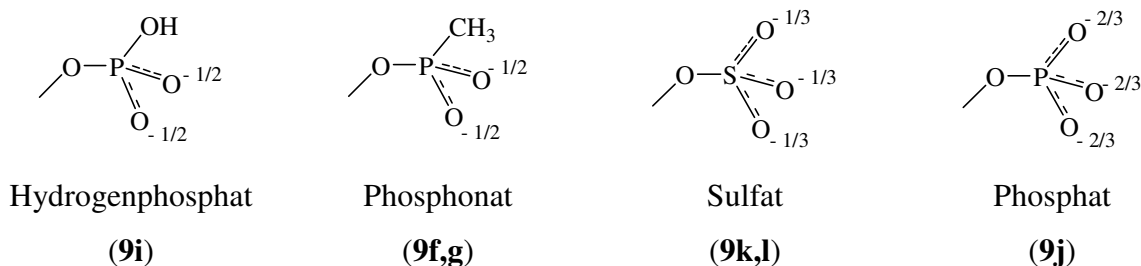
Rezeptor	$\Delta E_{\text{rel}} [\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}]$		
	<i>anti, anti</i>	<i>syn, anti</i>	<i>syn, syn</i>
<b>9</b> (R = OP(OH)O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	0	0.43	0.83
<b>9</b> (R = OP(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	0.33	0.39	0
<b>9</b> (R = OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	0	0.56	0.37



Außerdem können die folgenden Faktoren, welche kürzlich von M. Casas Cartagena genannt wurden,<sup>[83]</sup> für die unterschiedlichen Rezeptoreigenschaften verantwortlich sein:

1. Die Anzahl der negativen Ladungen je Substituent: - 1 in den Klammern **9i,f,g,k,l**, - 2 in der Klammer **9j**

2. Die Verteilung der negativen Ladung im Substituent:



3. Das positiv geladene Gegenion, welches durch die negativ geladenen Substituenten sicherlich unterschiedlich gebunden wird und auch unterschiedlich solvatisiert wird.

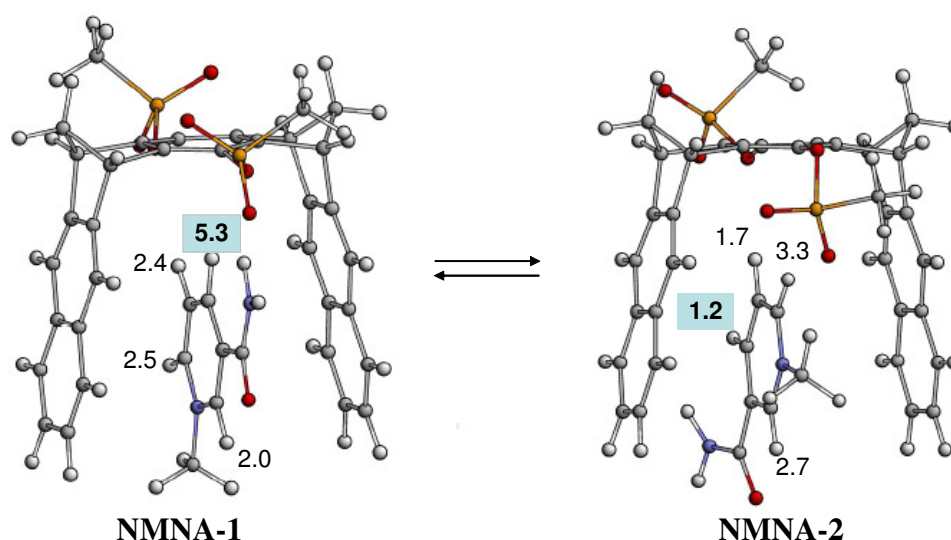
#### 2.7.4.2.1 Struktur der Komplexe **82@9i**, **82@9j** und **82@9g** in Lösung

##### 2.7.4.2.1.1 Vergleich der $\Delta\delta_{\max}$ -Werte der NMNA-Komplexe der Hydrogenphosphat- und Phosphatklammer **9i,j** mit denen der Methanphosphonat- und Sulfatklammern **9g** und **9l**

Wie bereits erwähnt zeigen die Pyridiniumprotonen von NMNA (**82**) in allen Komplexen zwischen **82** und den Rezeptoren **9i,j,g,l** große maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\max}$ ), was eine Positionierung des Gastmoleküls in der Klammerkavität anzeigt. In allen NMNA-Komplexen mit den Rezeptoren **9i,j,f,g,l** besitzen die  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte vergleichbare Größe. Dies deutet darauf hin, dass alle hier diskutierten NMNA-Komplexe eine ähnliche Struktur aufweisen. Die NMNA-Protonen 4-H und 5-H werden in allen Komplexen am stärksten beeinflusst, was darauf hindeutet, dass diese Protonen in der Klammerkavität positioniert und zusätzlich auf die zentrale Benzol-„Spacereinheit“ der Klammerkavität gerichtet sind.

### 2.7.4.2.1.2 Modellierung der Komplexstrukturen von NMNA (82) mit den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern 9 ( $R = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ und $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) sowie quantenchemische Berechnung der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem und komplexiertem NMNA (82)

Die Annahme, dass in den NMNA-Komplexen das Gastmolekül NMNA (82) in der Klammerkavität positioniert ist, konnte für den Komplex zwischen 82 und der Phosphonatklammer 9f in Wasser durch *ab initio*-Berechnungen der chemischen Verschiebungen des freien Substrates 82 sowie des Komplexes 82@9( $R = \text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) gestützt werden. Hierzu wurden im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der Arbeitsgruppe von Ochsenfeld von der Universität Tübingen für die beiden energieniedrigsten Strukturen (NMNA-1 und NMNA-2, Abbildung 2.51), welche in einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 6.5, AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$ , 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhalten wurden, die  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte berechnet und mit den experimentellen Werten verglichen.



**Abbildung 2.51** Die aus einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 6.5, AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>[76, 77]</sup> erhaltenen energieniedrigsten Strukturen (zusätzlich auf HF/6-31G\*\*.-Level mit „constraints“ optimiert) des Komplexes zwischen NMNA (82) und der Klammer 9 ( $R = \text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) NMNA-1 und NMNA-2 und mit Hilfe quantenchemischer Methoden (GIAO-HF/TZP-Level) für diese Komplexkonformere und freies 82 berechneten Komplex-induzierten Verschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) [ppm].<sup>[81]</sup>

Die für die beiden Konformere **NMNA-1** und **NMNA-2** berechneten komplexinduzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) weichen von den experimentellen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten deutlich ab. Die  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte sind im Mittel für das Konformer **NMNA-1** größer und für das Konformer **NMNA-2** kleiner als die experimentellen Werte. Eine Erklärung für diesen Befund ist, dass beide Konformere zur Gesamtstruktur des Komplexes beitragen und durch schnelle (gegenüber der „NMR-Zeitskala“) Rotation des Pyridiniumringes innerhalb der Klammerkavität gemittelte Signale beider Konformere beobachtet werden.<sup>[100]</sup>

In dieser Arbeit wurden zur Modellierung des Komplexes zwischen **82** und den molekularen Klammern **9i,j,g** Monte-Carlo-Konformerensuchen (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> sowohl für freies **82** als auch für den Komplex zwischen **82** und der Klammer **9** (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup> bzw. OP(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) durchgeführt. An der Universität Tübingen wurden die <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen der hieraus erhaltenen Strukturen mit Hilfe quantenchemischer Methoden berechnet. Hierbei fand eine weiterentwickelte Version des Q-Chem-Programmpakets Anwendung. Die Berechnung der chemischen Verschiebungen erfolgte unter Verwendung eines GIAO-HF-Schemas<sup>[111-113]</sup> mit dem SVP-Basissatz<sup>[114]</sup> und einer linear-skalierten Dichtematrix-basierten GIAO-HF-Methode (D-GIAO-HF)<sup>[115, 116]</sup>. Die chemischen Verschiebungen wurden relativ zu TMS ermittelt, deren Verschiebungen auf gleichem Niveau der Theorie berechnet wurden. Die Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) sind die Differenz aus der berechneten <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebung des freien Substrates und der entsprechenden <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebung des Komplexes.

Zur Ermittlung der in Lösung vorliegenden Komplexgeometrie wurden die berechneten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte ( $\Delta\delta_{\text{max,calc}}$ ) mit den aus der <sup>1</sup>H-NMR-Titration ermittelten Werten verglichen.

#### 2.7.4.2.1.3 Ab initio Berechnungen der chemischen <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem NMNA (**82**)

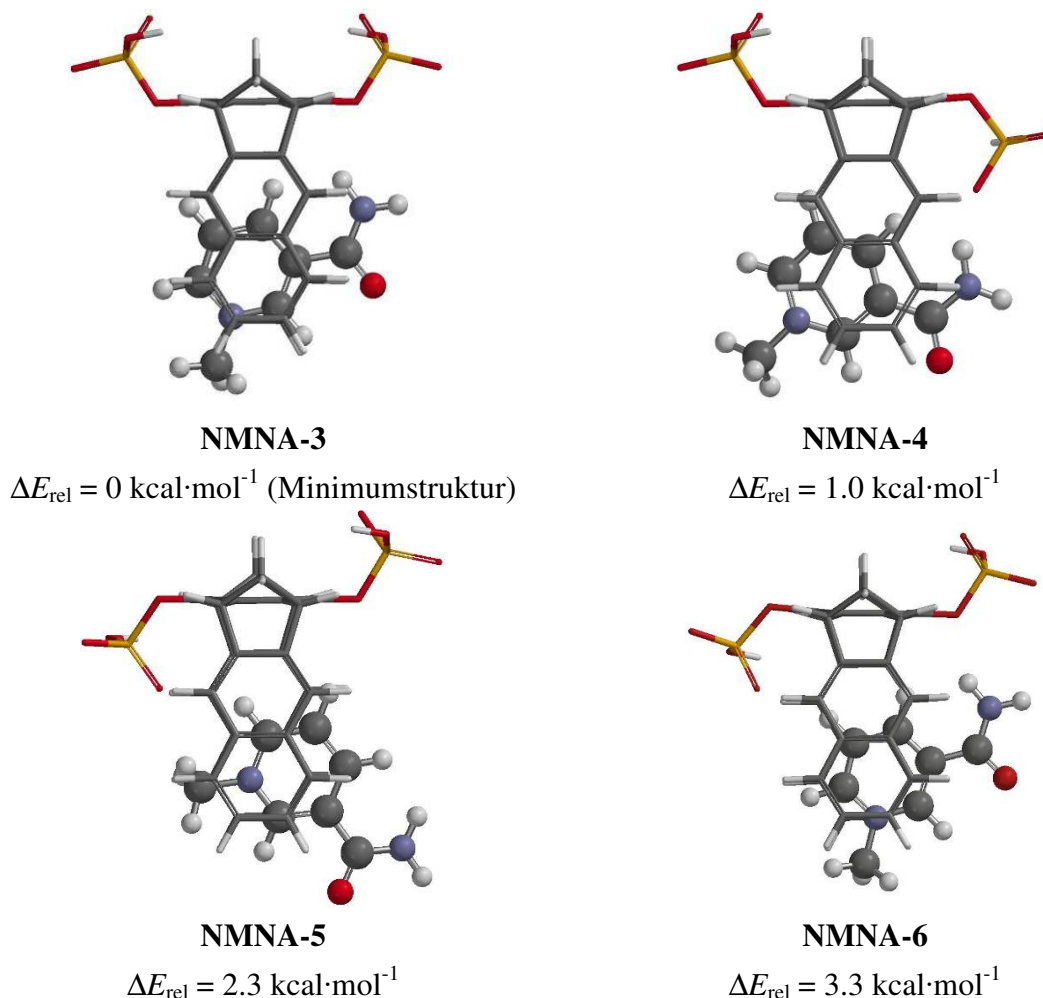
Die für das aus der Monte-Carlo-Konformerensuche erhaltene Konformer des freien Gastes NMNA (**82**) (hier nicht gezeigt) berechneten chemischen <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen ( $\delta_{0,\text{calc}}$ ) zeigt Tabelle 2.5. Der Vergleich mit den experimentell gemessenen Werten ( $\delta_{0,\text{exp}}$ ) zeigt eine gute Übereinstimmung. Lediglich für Proton 2-H wurde eine größere Abweichung von 0.8 ppm gefunden.

**Tabelle 2.5** Vergleich zwischen den experimentellen und den mit quantenchemischen Methoden (GIAO-HF/SVP) berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\delta_0$  und  $\delta_{0,\text{calc}}$ ) [ppm] des Substrates NMNA (**82**).

Proton	$\delta_0$ (im Phosphatpuffer)	$\delta_{0,\text{calc}}$
2-H	9.3	10.1
4-H	8.9	9.3
5-H	8.2	8.4
6-H	9.0	9.1

#### 2.7.4.2.1.4 Monte-Carlo-Berechnungen der Strukturen der NMNA-Komplexe mit den Phosphat- bzw. Phosphonatklammern **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ bzw. $\text{R} = \text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ )

Für die quantenchemische Berechnung der  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen wurden die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche für den Komplex zwischen NMNA (**82**) und der Phosphatklammer **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ) erhaltenen Konformere **NMNA-3**, **NMNA-4** und **NMNA-5** zugrunde gelegt (Abbildung 2.52). Zusätzlich wurde das Konformer **NMNA-6** aus **NMNA-3** generiert, indem der in Abbildung 2.52 im Konformer **NMNA-3** links stehende Phosphatsubstituent der Klammer durch Rotation um die C-O-Bindung zum Gastmolekül orientiert und anschließend eine Energieminimierung der Struktur (MacroModel, AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>[76, 77]</sup> durchgeführt wurde.



**Abbildung 2.52** Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltenen Strukturen des Komplexes zwischen NMNA (**82**) und der Phosphatklammer **9** (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) in der Seitenansicht.

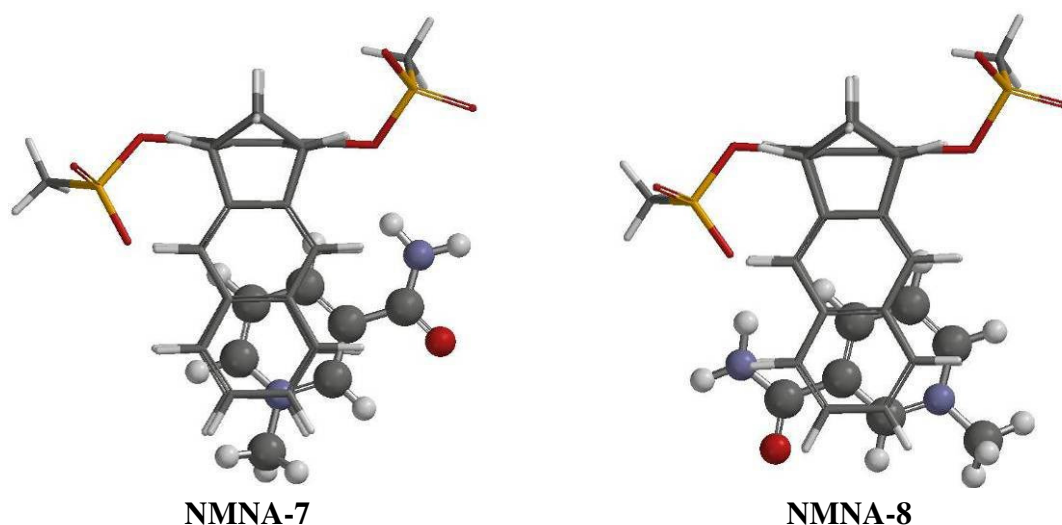
*links oben:* Energieminimumstruktur (**NMNA-3**)

*rechts oben:* eine um 1.0 kcal·mol<sup>-1</sup> energetisch höhere Struktur (**NMNA-4**)

*links unten:* eine um 2.3 kcal·mol<sup>-1</sup> energetisch höhere Struktur (**NMNA-5**).

*rechts unten:* eine aus **NMNA-3** durch Reorientierung der Phosphatsubstituenten und anschließender Energieminimierung erhaltene Struktur (**NMNA-6**)

Aus dem bekannten Konformer des Komplexes zwischen NMNA (**82**) und der Phosphonatklammer (R = OP(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) **NMNA-1** wurden analog die Konformere **NMNA-7** und **NMNA-8** generiert (Abbildung 2.53). Zur Generierung des Konformers **NMNA-7** wurde der in Abbildung 2.51 im Konformer **NMNA-1** links stehende Phosphonatsubstituent der Klammer durch Rotation um die C-O-Bindung zum Gastmolekül orientiert und die Struktur anschließend energieminimiert (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O)<sup>[76, 77]</sup>. Zur Generierung des Konformers **NMNA-8** wurde hingegen der andere Phosphonatsubstituent reorientiert und die Struktur anschließend energieminimiert.



**Abbildung 2.53** Die aus NMNA-1 durch Reorientierung der Phosphatsubstituenten und anschließender Energieminimierung (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltenen Strukturen des Komplexes zwischen NMNA (82) und der Phosphonatklammer 9 (R = OP(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) NMNA-7 und NMNA-8 in der Seitenansicht.

#### 2.7.4.2.1.5 Vergleich der experimentell ermittelten und der berechneten maximalen Komplex-induzierten <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen der NMNA-Gastsignale

Um die Übereinstimmung zwischen den berechneten und den experimentellen Komplex-induzierten <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen der NMNA-Gastsignale quantitativ zu beurteilen, wurde für jedes Proton die Differenz zwischen berechneter und experimenteller <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebung ( $\Delta = \Delta\delta_{\text{max,calc}} - \Delta\delta_{\text{max,exp}}$ ) gebildet und hieraus die mittlere Abweichung der  $\Delta$ -Werte berechnet. Die besten Übereinstimmungen zwischen berechneten und experimentellen Werten werden in den nachfolgenden Tabellen gezeigt. Alle übrigen Vergleiche aus berechneten und experimentellen <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen befinden sich auf einer CD-ROM, die dieser Arbeit beiliegt.

**Tabelle 2.6** Vergleich der experimentell ermittelten und der berechneten maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der NMNA-Gastsignale des Komplexes **NMNA-6**.

$$\Delta = \Delta\delta_{\text{max,calc}}(\text{NMNA-6}) - \Delta\delta_{\text{max,exp}}(\mathbf{82@9i} \text{ in } \text{D}_2\text{O}).$$

Proton	$\Delta\delta_{\text{max,calc}}(\text{NMNA-6})$	$\Delta$
2-H	1.8	0.1
4-H	3.9	0.3
5-H	3.1	0.0
6-H	2.8	0.5
mittlere Abweichung		0.2

**Tabelle 2.7** Vergleich der experimentell ermittelten und der berechneten maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der NMNA-Gastsignale des Komplexes **NMNA-6**.

$$\Delta = \Delta\delta_{\text{max,calc}}(\text{NMNA-6}) - \Delta\delta_{\text{max,exp}}(\mathbf{82@9j} \text{ im Puffer}).$$

Proton	$\Delta\delta_{\text{max,calc}}(\text{NMNA-6})$	$\Delta$
2-H	1.8	0.0
4-H	3.9	0.2
5-H	3.1	0.2
6-H	2.8	0.2
mittlere Abweichung		0.2

**Tabelle 2.8** Vergleich der experimentell ermittelten und der berechneten maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der NMNA-Gastsignale des Komplexes **NMNA-7**.

$$\Delta = \Delta\delta_{\text{max,calc}}(\text{NMNA-7}) - \Delta\delta_{\text{max,exp}}(\mathbf{82@9g} \text{ im Puffer}).$$

Proton	$\Delta\delta_{\text{max,calc}}(\text{NMNA-7})$	$\Delta$
2-H	1.7	0.1
4-H	3.4	- 0.1
5-H	3.3	0.2
6-H	3.0	0.7
mittlere Abweichung		0.3

**Tabelle 2.9** Vergleich der experimentell ermittelten und der berechneten maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der NMNA-Gastsignale des Komplexes **NMNA-8**.

$$\Delta = \Delta\delta_{\text{max,calc}}(\text{NMNA-8}) - \Delta\delta_{\text{max,exp}}(\mathbf{82@9g} \text{ in } \text{CD}_3\text{OD}).$$

Proton	$\Delta\delta_{\text{max,calc}}(\text{NMNA-8})$	$\Delta$
2-H	2.2	0.6
4-H	3.5	0.3
5-H	2.8	- 0.2
6-H	1.4	- 0.2
mittlere Abweichung		0.3

Die experimentellen maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen des Komplexes **82@9i** in  $\text{D}_2\text{O}$  sowie **82@9j** im Puffer zeigen die beste Übereinstimmung mit den berechneten Werten des Komplexkonformers **NMNA-6**. Für den Komplex **82@9g** im Puffer findet man die beste Übereinstimmung zwischen experimentellen und berechneten Werten für das Komplexkonformer **NMNA-7**. Der Komplex **82@9g** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  zeigt hingegen die beste Übereinstimmung mit der Komplexstruktur **NMNA-8**.

Aus den Vergleichen lässt sich schließen, dass beispielsweise das Konformer **NMNA-6** die in Lösung vorliegende Struktur der beiden Komplexe **82@9i** in  $\text{D}_2\text{O}$  sowie **82@9j** im Puffer gut wiedergibt. Wie bereits erwähnt, besteht aber ebenso die Möglichkeit, dass mehrere Konformere zur Gesamtstruktur der Komplexe beitragen und durch schnelle Rotation des Pyridiniumringes innerhalb der Klammerkavität gemittelte Signale dieser Konformere beobachtet werden.<sup>[100]</sup> Es fällt auf, dass in den Komplexkonformeren, die eine gute Übereinstimmung zwischen experimentellen und berechneten Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen zeigen, die Phosphat- bzw. Phosphonatsubstituenten eine *syn,anti*-Anordnung besitzen. Es kann daher angenommen werden, dass diese Anordnung der Substituenten in den NMNA-Komplexen mit den molekularen Klammern **9j** und **9g** vorliegt.



#### 2.7.4.2.2 Untersuchung des Einflusses von Fremdionen auf Monte-Carlo-Berechnungen

Um den Ladungsausgleich durch die Fremdionen bei den Komplexberechnungen zu berücksichtigen, wurde dem Komplex zwischen NMNA (**82**) und der Klammer **9** ( $R = OP(OH)O_2^-$ ) noch ein  $Na^+$ -Ion hinzugefügt und anschließend eine Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> durchgeführt. In dem hierbei erhaltenen energieniedrigsten Komplexkonformer befindet sich das  $Na^+$ -Ion ca. 13 Å von den negativ geladenen Phosphatsubstituenten entfernt. Vermutlich liegen repulsive Coulomb-Wechselwirkungen zwischen dem positiv geladenen Pyridiniumion und dem  $Na^+$ -ion vor. Das NMNA-Molekül ist in der Klammerkavität genauso positioniert, wie im energieniedrigsten Konformer des Komplexes zwischen NMNA (**82**) und der Klammer **9** ( $R = OP(OH)O_2^-$ ) (NMNA-3, Abbildung 2.52). Das zugefügte Natriumion hat also offensichtlich keinen Einfluss auf die Struktur des NMNA-Komplexes.

#### 2.7.4.2.3 Versuch der Komplexierung von NMNA (**82**) durch die Phosphat-substituierte Modellverbindung **47**

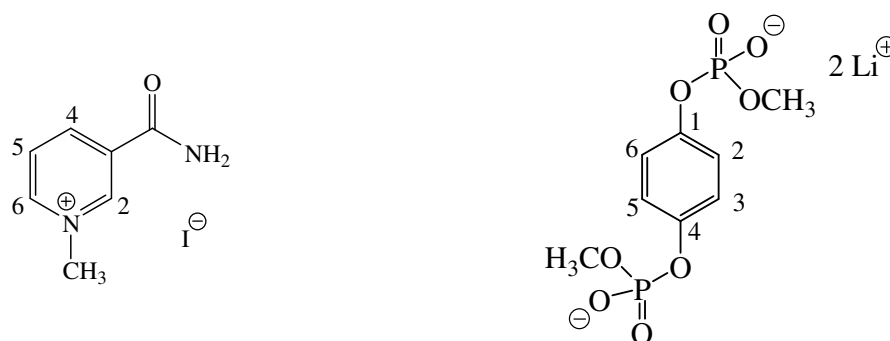
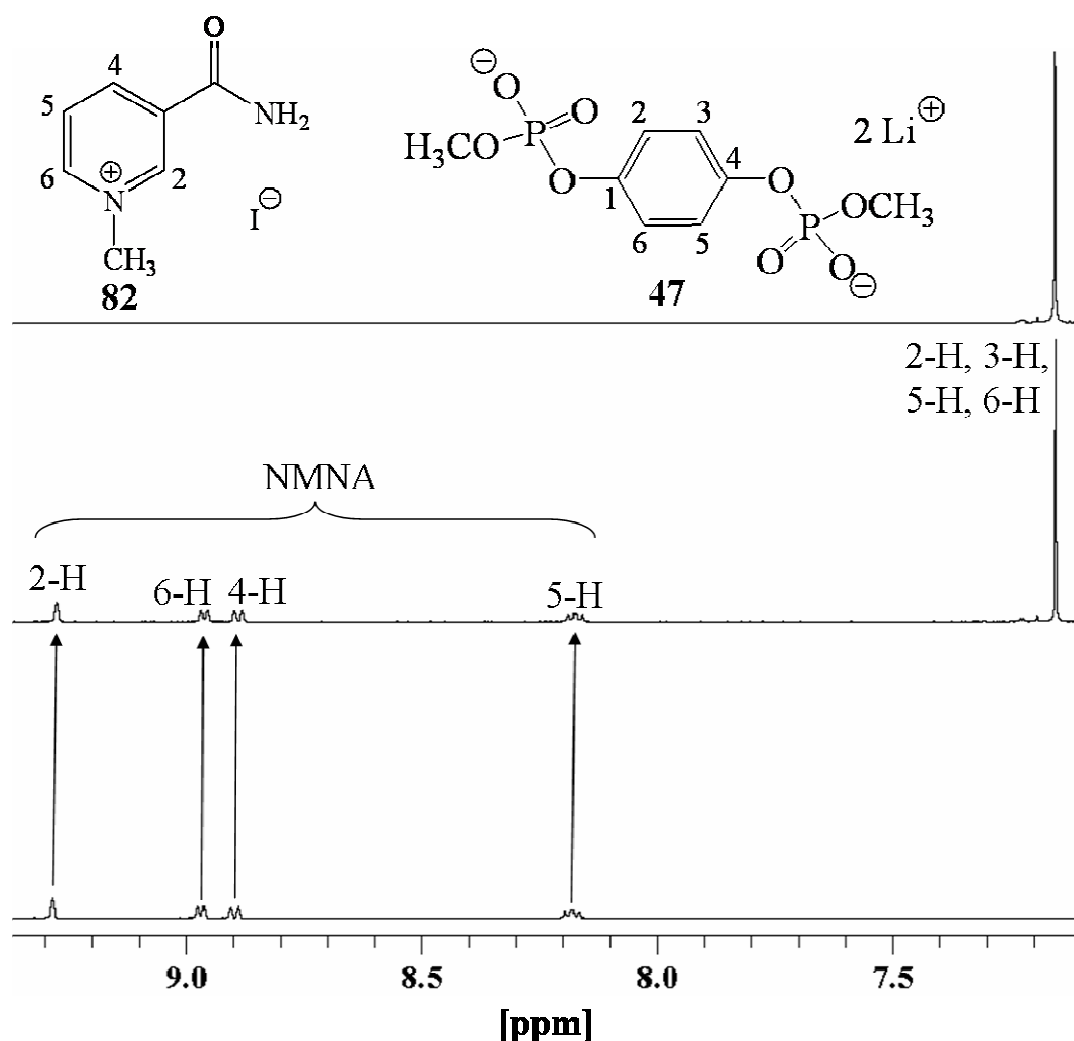


Abbildung 2.54 Strukturen von NMNA (**82**) (links) und der Modellverbindung **47** (rechts).

An dieser Stelle ist auch die Frage nach der Notwendigkeit einer Klammerkavität zur Komplexierung der hier genannten Substrate gerechtfertigt. Um dies zu prüfen, wurde eine mögliche Komplexbildung zwischen NMNA (**82**) und der Phosphat-substituierten Modellverbindung **47** untersucht. Eine Komplexbildung zwischen **82** und **47** könnte durch  $\pi\pi$ -Stapel-,  $\pi$ -Kation-, sowie Coulombwechselwirkungen erfolgen. Schließlich könnten auch CH- $\pi$ -Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Phosphat-

substituenten von **47** und der Amidgruppe in **82** ausgebildet werden. Bei Komplexbildung würde man erwarten, dass eine Hochfeldverschiebung der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale des Substrates zu verzeichnen ist, welche aus dem Anisotropieeffekt des Benzolringes von **47** auf die Protonen des potentiellen Substrates **82** resultiert.

Es wurde eine äquimolare Mischung von NMNA (**82**) und der Phosphat-substituierten Modellverbindung **47** im Phosphatpuffer gelöst und ein  $^1\text{H}$ -NMR- sowie ein  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum aufgenommen. Die Spektren wurden mit den entsprechenden Spektren der freien Komponenten verglichen. (siehe Abbildung 2.55)



**Abbildung 2.55** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von freiem NMNA (**82**) (unten), einer äquimolaren Mischung von **82** und Modellverbindung **47** (Mitte) und von freiem **47** (oben) im Phosphatpuffer.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen von freiem **82** und **47** sind identisch mit denen einer äquimolaren Mischung von **82** und **47** im Phosphatpuffer und zeigen, dass die Protonen von

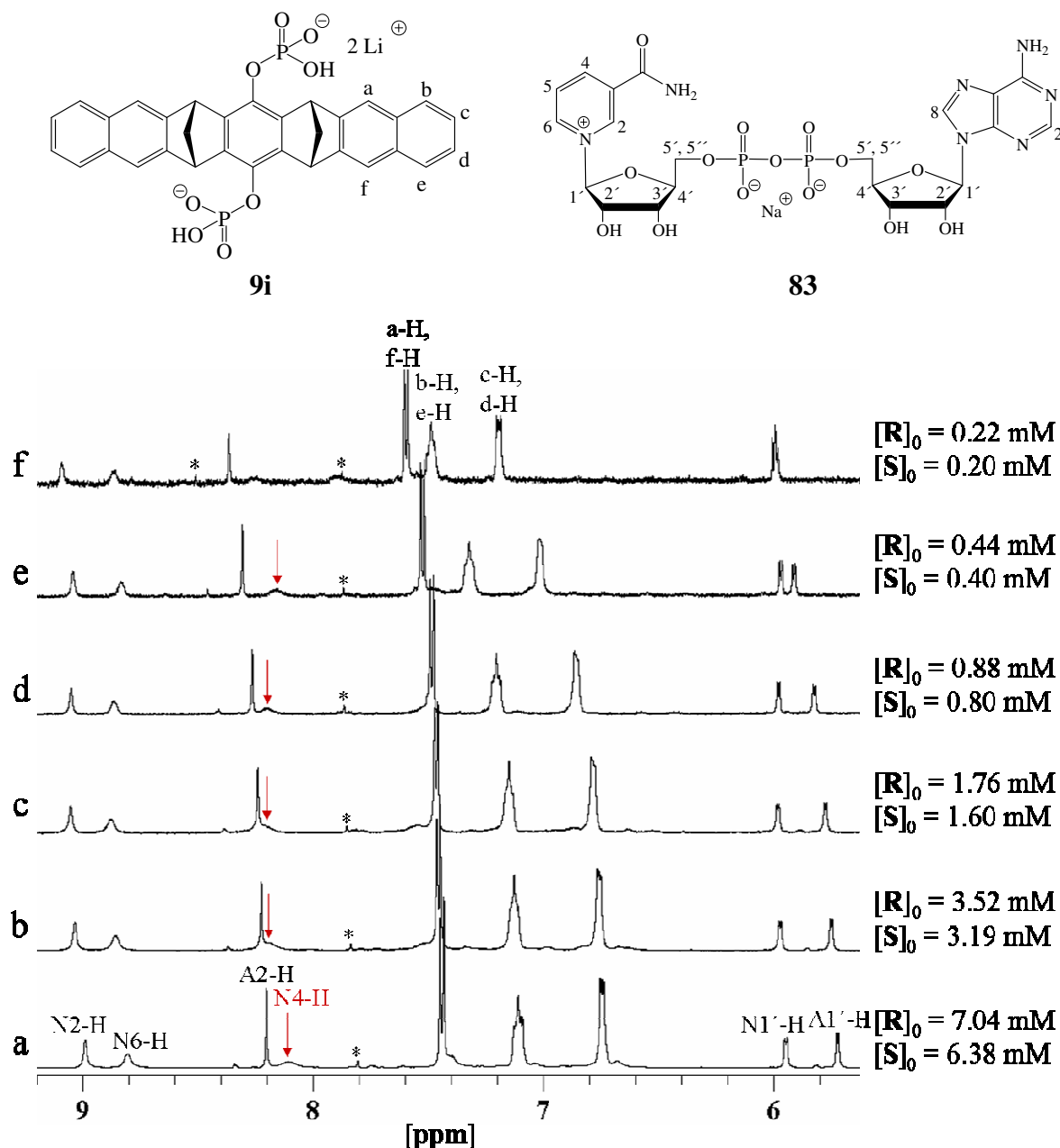
**82** durch den Anisotropiekegel des Benzolringes von **47** nicht beeinflusst werden. Diese Beobachtung schließt bereits eine Komplexierung durch  $\pi\pi$ -Stapel-,  $\pi$ -Kation- und CH- $\pi$ -Wechselwirkungen aus. Außerdem kann eine Komplexbildung, die ausschließlich über Coulombwechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen erfolgt, dadurch ausgeschlossen werden, dass sich die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren der freien Verbindung **47** und einer äquimolaren Mischung von **47** mit **82** nicht signifikant unterscheiden. Es kann also geschlossen werden, dass sich im Phosphatpuffer kein Komplex zwischen NMNA (**82**) und der Modellverbindung **47** ausbildet.

Dieses Experiment beweist die Notwendigkeit einer Klammerkavität zur Komplexierung der hier beschriebenen Substrate im Phosphatpuffer. Die durch drei aromatische Einheiten aufgespannte Klammerkavität bietet gegenüber einer einzelnen aromatischen Einheit den entscheidenden Vorteil, dass multiple  $\pi\pi$ -Stapel-,  $\pi$ -Kation- und CH- $\pi$ -Wechselwirkungen möglich sind.

#### **2.7.4.3 Bindung von $\text{NAD}^+$ (**83**), $\text{NADP}^+$ (**100**), AMP (**66**), NMN (**93**) und NADH (**92**) durch die Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j** sowie die Phosphonat-substituierten Klammern **9f** und **9g****

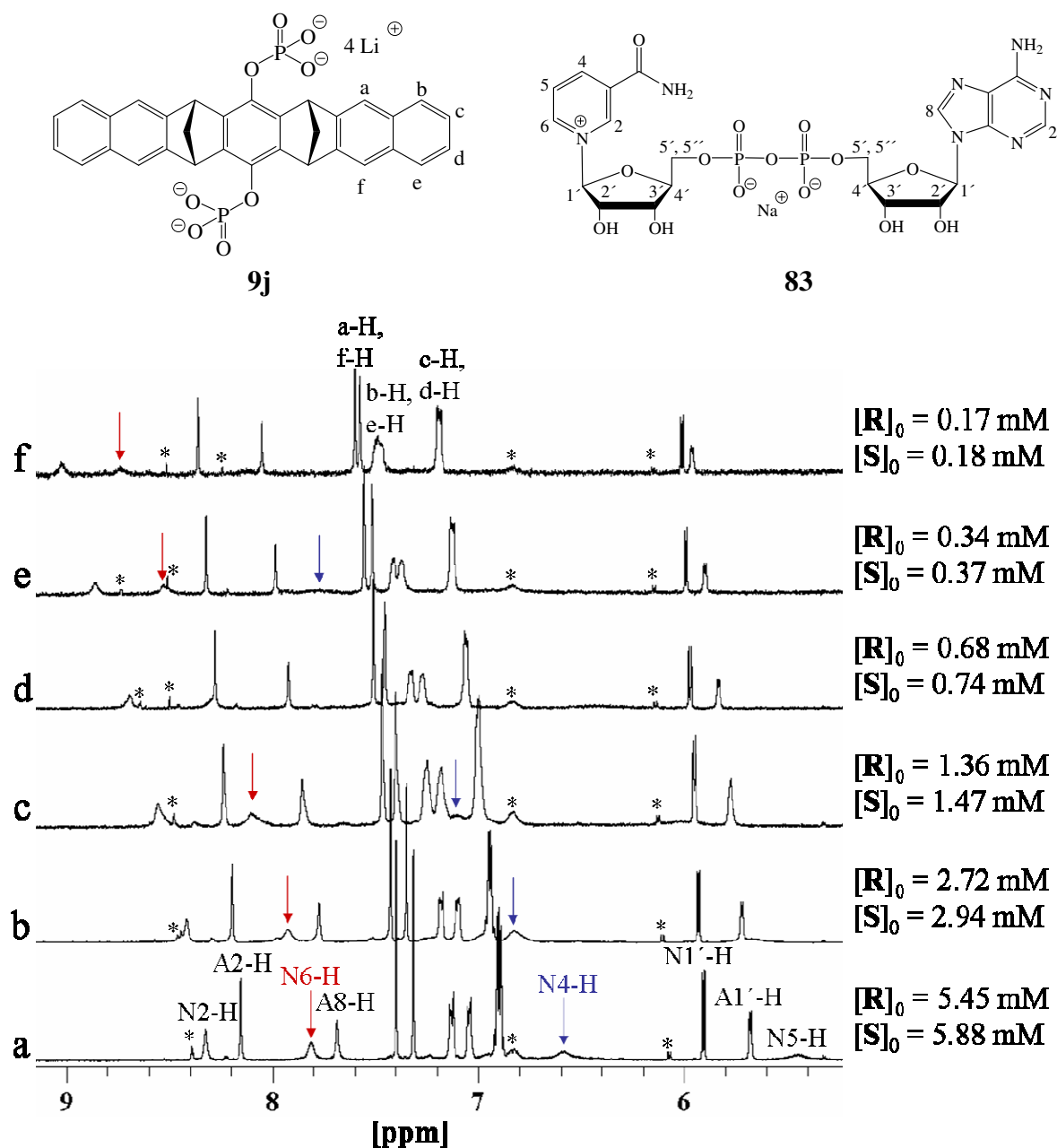
NMNA (**82**) dient aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit als Modells substanz des  $\text{NAD(P)}^+$  (**83** bzw. **100**).  $\text{NAD(P)}^+$  spielt eine wichtige Rolle als Cofaktor in vielen enzymvermittelten Redoxprozessen in der Natur.<sup>[117]</sup> Es nimmt in der Reihe der untersuchten Substratmoleküle eine Sonderstellung ein, da es zwei Bindungsstellen, die Nicotinamid- sowie die Adenineinheit, besitzt. Da NMNA (**82**) mit der Phosphatklammer **9j** einen stabilen Komplex im Phosphatpuffer ( $K_a = 33800 \text{ M}^{-1}$ ) bildet, sollten auch  $\text{NAD}^+$  (**83**) und  $\text{NADP}^+$  (**100**) einen Komplex mit **9j** ausbilden. Beide Einheiten des  $\text{NAD(P)}^+$  sollten in der Kavität der beiden Phosphatklammern **9i** und **9j** eingeschlossen werden. Im 1:1-Komplex wird jedoch eine Selektivität für die Nicotinamideinheit erwartet, da diese positiv geladen ist und daher mit den negativ geladenen Phosphatsubstituenten attraktive Coulomb-Wechselwirkungen sowie mit den aromatischen Naphthalinseitenwänden Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen eingeht. Diese Selektivität sollte anhand der für die Nicotinamidprotonen gegenüber den Adeninprotonen größeren  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten ersichtlich sein.

Die Assoziationskonstanten der Komplexe zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und  $\text{NADP}^+$  (**100**) mit den Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j** sowie den Phosphonat-substituierten Klammern **9f** und **9g** wurden entweder durch eine  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration oder eine  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bei konstanter Substratkonzentration bestimmt. Die aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsen zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und  $\text{NADP}^+$  (**100**) und den Phosphatklammern **9i** sowie **9j** erhaltenen Spektren zeigen die nachfolgenden Tabellen.



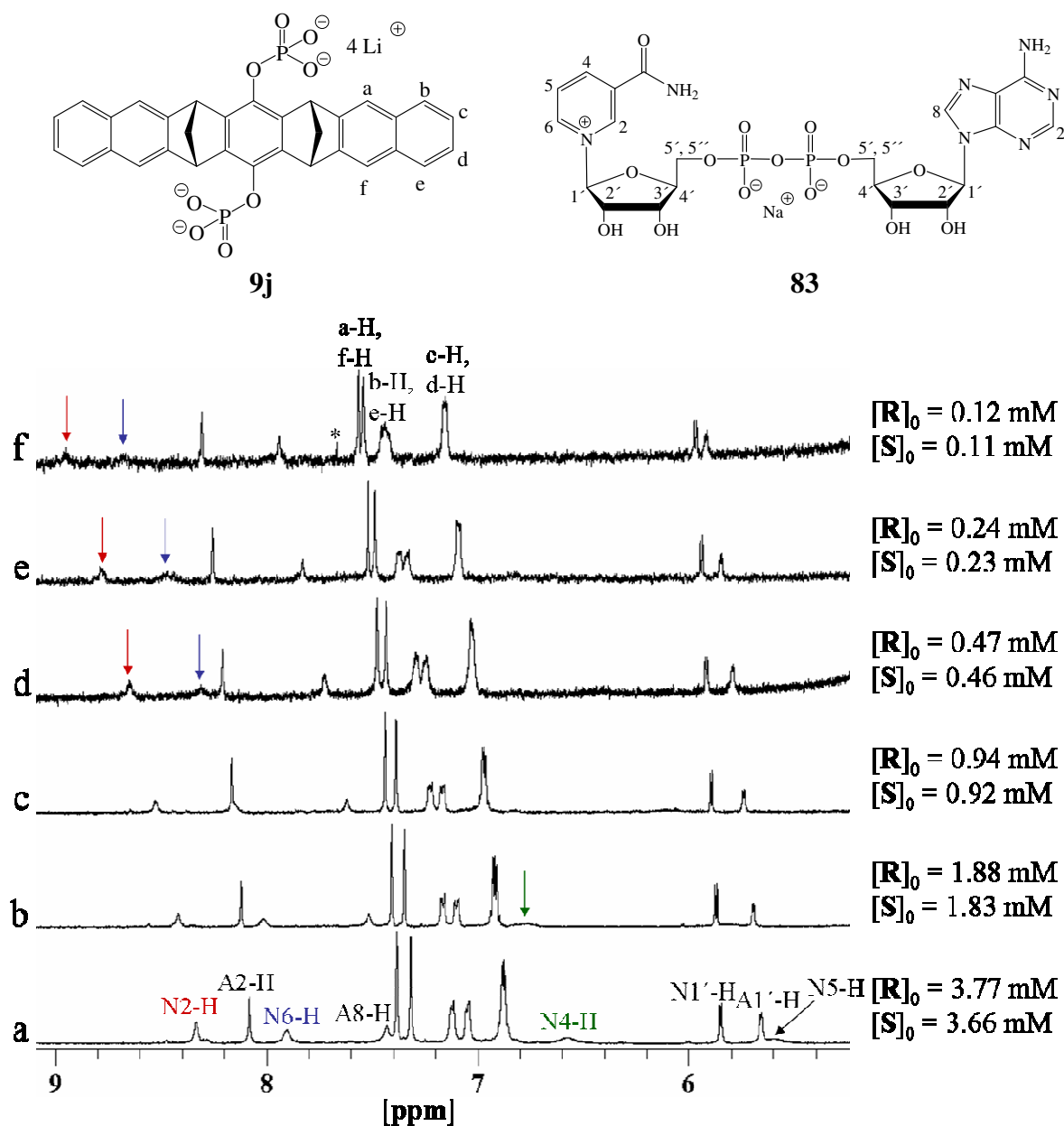
**Abbildung 2.56**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz) der Verdünnungstitration zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und der Phosphatklammer **9i** in D<sub>2</sub>O bei 25 °C.

\*: Verunreinigungen



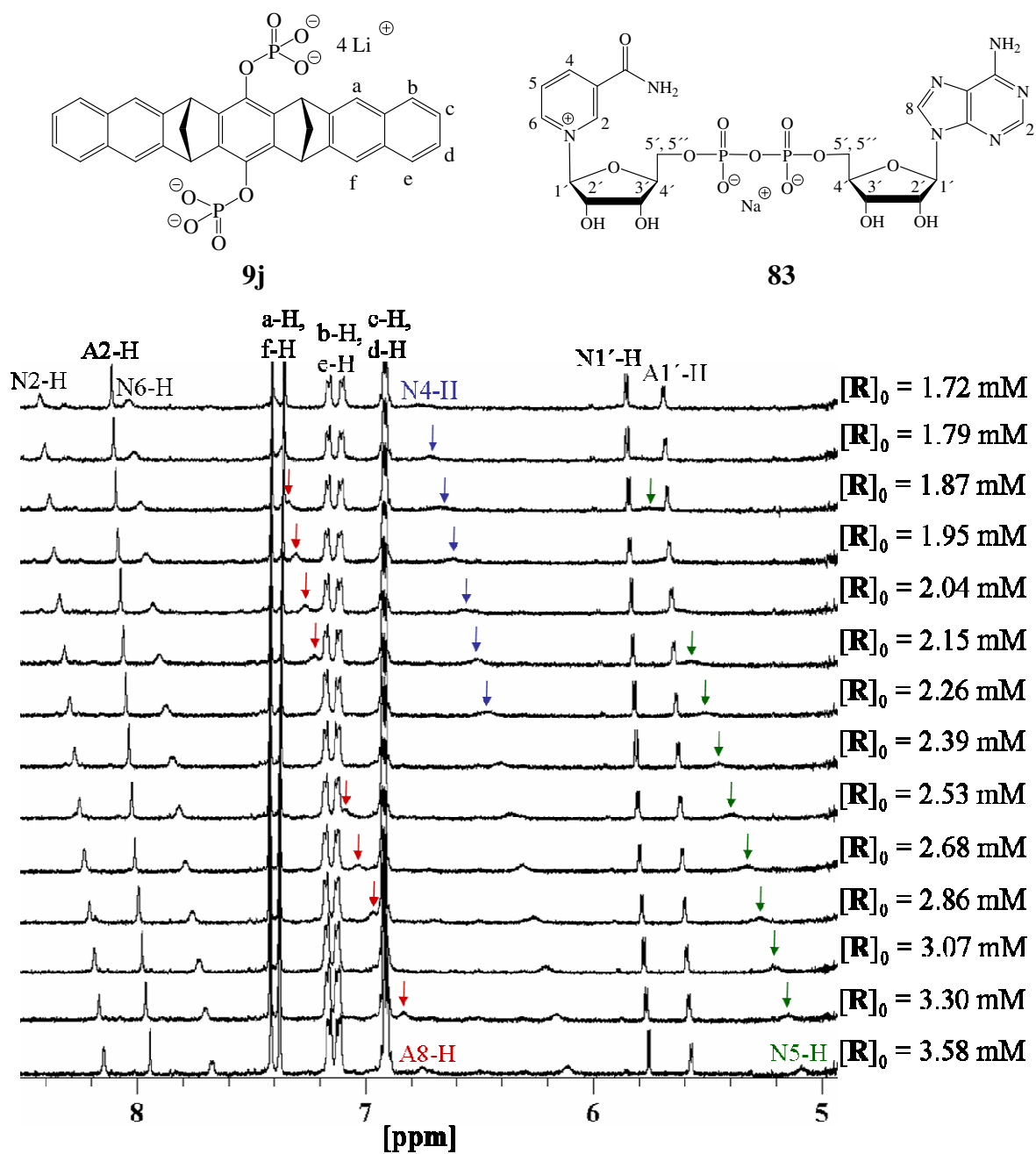
**Abbildung 2.57** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (500 MHz) der Verdünnungstitration zwischen NAD<sup>+</sup> (**83**) und der Phosphatklammer **9j** in D<sub>2</sub>O bei 25 °C.

\*: Verunreinigungen

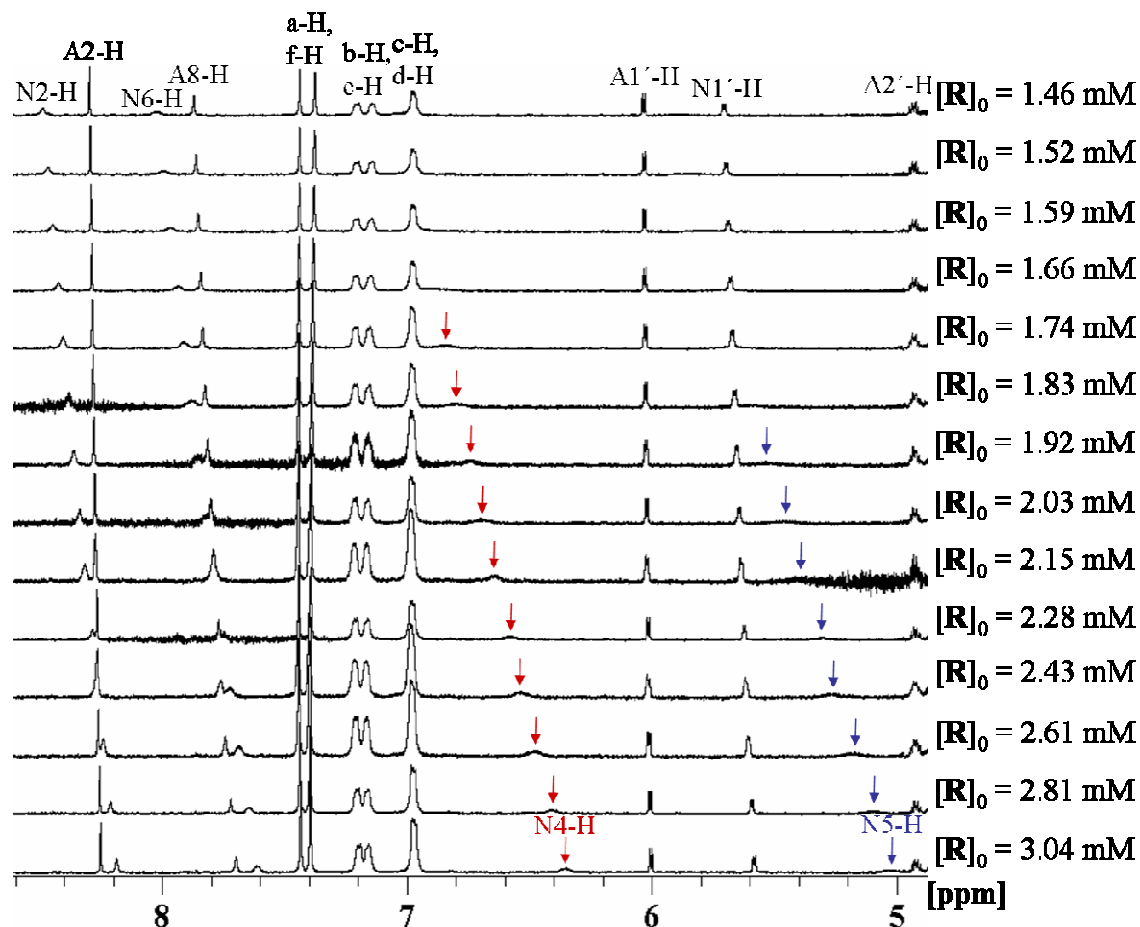


**Abbildung 2.58**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz) der Verdünnungstitration zwischen NAD $^+$  (**83**) und der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer bei 25 °C.

\*: Verunreinigung



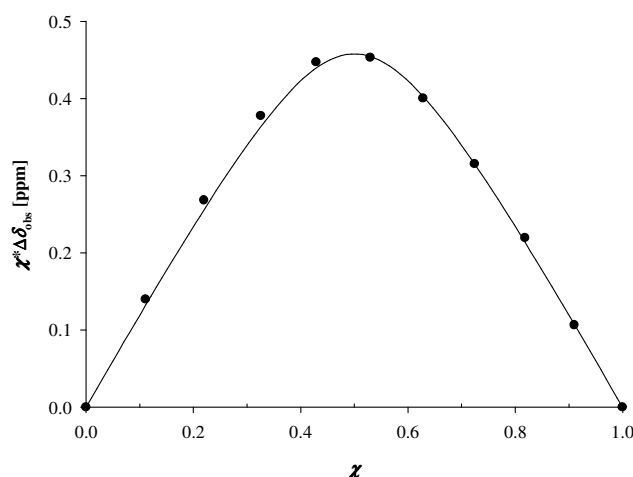
**Abbildung 2.59**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz) der Titration zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und der Phosphatcyclenone **9j** im Phosphatpuffer bei 25 °C. Die Konzentration von  $\text{NAD}^+$  (**83**) ist konstant und beträgt  $[\text{83}]_0 = 1.55 \text{ mM}$



**Abbildung 2.60**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz) der Titration zwischen  $\text{NADP}^+$  (**100**) und der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer bei 25 °C. Die Konzentration von  $\text{NADP}^+$  (**100**) ist konstant und beträgt  $[\mathbf{100}]_0 = 1.60 \text{ mM}$

Da  $\text{NAD(P)}^+$  (**83** und **100**) zwei Bindungsstellen besitzt, besteht die Möglichkeit der Ausbildung eines 2:1-Komplexes ( $\text{R}_2\text{@S}$ ) mit den Klammern **9i,j**. Daher wurde am Beispiel des Komplexes zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer eine Job-Plot-Analyse<sup>[118]</sup> durchgeführt. Die in Abbildung 2.61 gezeigte Job-Plot-Analyse besitzt ein Maximum bei  $\chi = 0.5$ , was eine 1:1-Komplexstöchiometrie anzeigt.





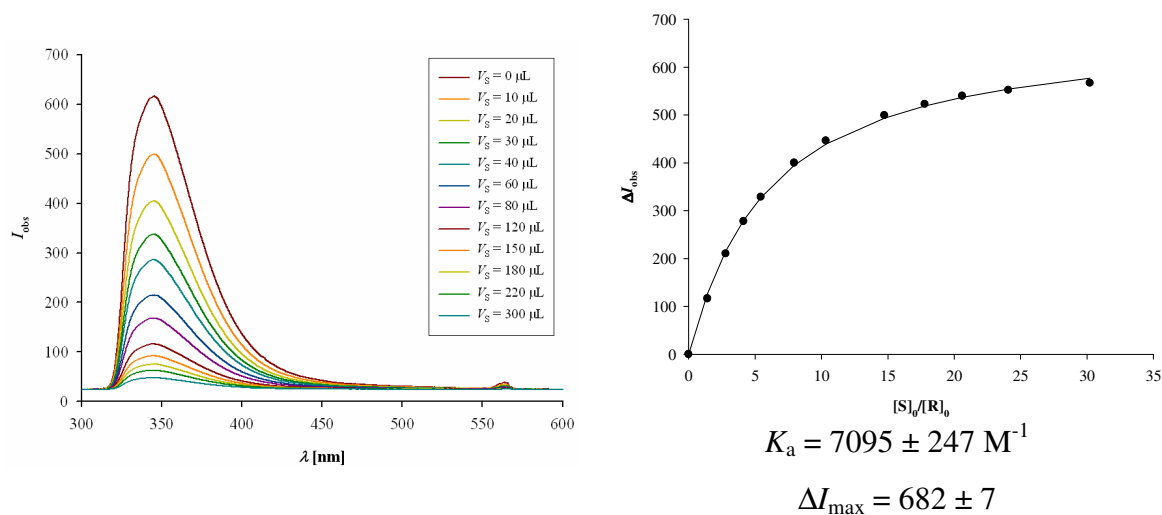
**Abbildung 2.61** Job-Plot des Komplexes aus  $\text{NAD}^+$  (**83**) und der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer bei 25 °C.

Neben der Job-Plot-Analyse liefert auch die Auswertung einer  $^1\text{H}$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration mit dem Programm HOSTEST<sup>[119]</sup> die Möglichkeit, Hinweise auf das Vorliegen einer gemischten Komplexstöchiometrie zu gewinnen. Das Programm ermöglicht die Annahme verschiedener Komplexstöchiometrien (1:1, 1:2, 2:1). Für die Komplexe zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**),  $\text{NADP}^+$  (**100**),  $\text{NADH}$  (**92**),  $\text{NMN}$  (**93**) und  $\text{AMP}$  (**66**) mit **9j** konnten nur unter Annahme einer 1:1-Komplexstöchiometrie sinnvolle Ergebnisse erhalten werden.<sup>[119]</sup>

Unabhängig von den NMR-Messungen ließ sich die Bindungskonstante  $K_a$  der Komplexbildung von  $\text{NAD}^+$  (**83**) und  $\text{NADP}^+$  (**100**) und der Phosphatklammer **9j** auch mittels Fluoreszenztitration bestimmen (vgl. Abbildung 2.62 - Abbildung 2.64). Bei der Anregung bei 280 nm zeigt die molekulare Klammer **9j**, wie schon auf S. 54 erwähnt, eine relativ starke Fluoreszenzbande bei 340 nm, die der Emission der Naphthalinseitenwände zuzuordnen ist. Bei Zugabe von  $\text{NAD}^+$  (**83**) oder  $\text{NADP}^+$  (**100**) wird die Fluoreszenz gelöscht. Diese Fluoreszenzlöschung resultiert mit hoher Wahrscheinlichkeit aus der Komplexbildung zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) bzw.  $\text{NADP}^+$  (**100**) und der molekularen Klammer. Die Messung der Fluoreszenzlöschung der Klammer **9j** in gepufferter, wässriger Lösung durch die Zugabe von  $\text{NAD}^+$  (**83**) wurde bei zwei Klammerkonzentrationen ( $[\mathbf{9j}] = 2.63 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  und  $[\mathbf{9j}] = 2.36 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ) durchgeführt (Abbildung 2.62 und Abbildung 2.63). Die durch nichtlineare Anpassung an die beiden Titrationskurven gewonnen  $K_a$ -Werte unterscheiden sich mit  $K_a = (7095 \pm 247) \text{ M}^{-1}$  und  $K_a = (16524 \pm 883) \text{ M}^{-1}$  erheblich voneinander.

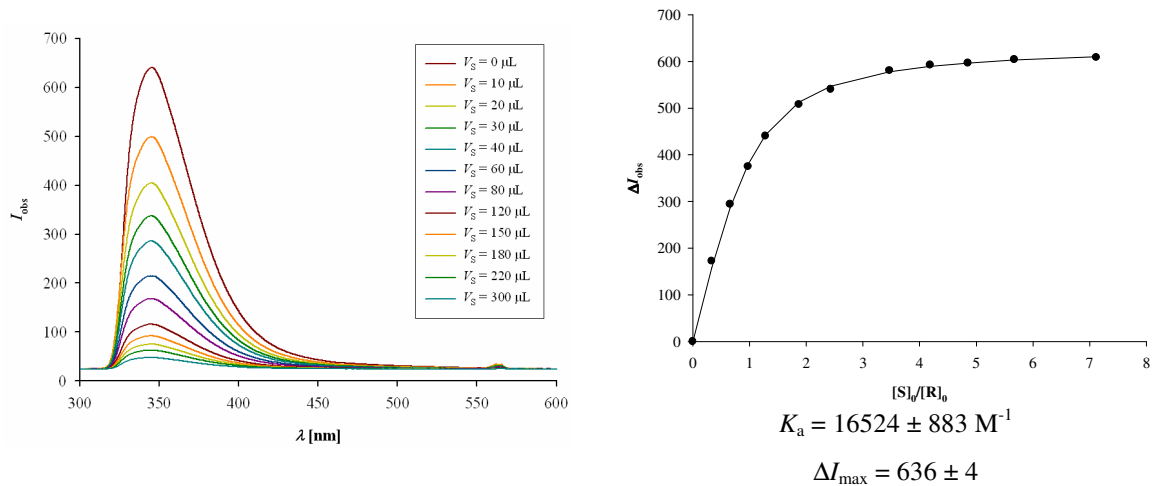
Diese Unterschiede lassen sich damit erklären, dass die Abhängigkeit der Fluoreszenzintensität der Klammer **9j** von der Konzentration nur bei sehr geringen Konzentrationen (bis ca.  $0.2 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1}$ ) annähernd linear verläuft (Abbildung 2.65; vgl. auch Abschnitt 4.3.4.1 im experimentellen Teil dieser Arbeit). Sehr ähnliche Ergebnisse wurden auch für die Phosphonatklammer **9g** erhalten. Bei höheren Konzentrationen können mit der spektrofluorimetrischen Titration daher keine verlässlichen Werte für die Assoziationskonstanten erhalten werden.

In Tabelle 2.11 und Tabelle 2.12 werden deswegen nur die bei niedriger Klammerkonzentration ermittelten  $K_a$ -Werte der  $\text{NAD}^+$ - und  $\text{NADP}^+$ -Komplexe aufgeführt.

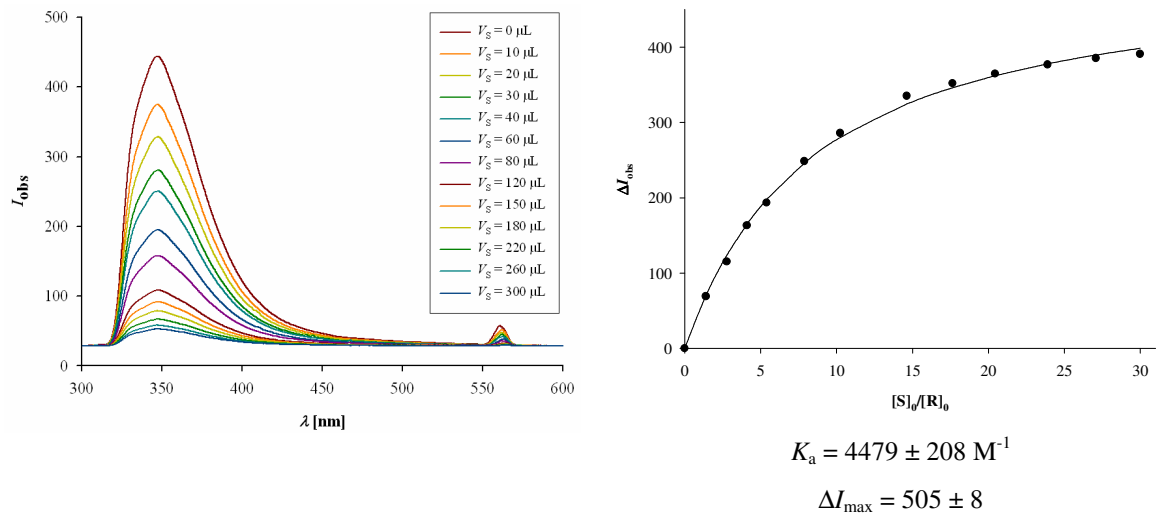


**Abbildung 2.62** *links*: Änderungen der Fluoreszenzspektren einer Lösung der Klammer **9j** ( $[\mathbf{9j}] = 2.63 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ) bei Titration mit  $\text{NAD}^+$  (**83**) in wässrigem Phosphatpuffer bei  $\text{pH} = 7.6$ .

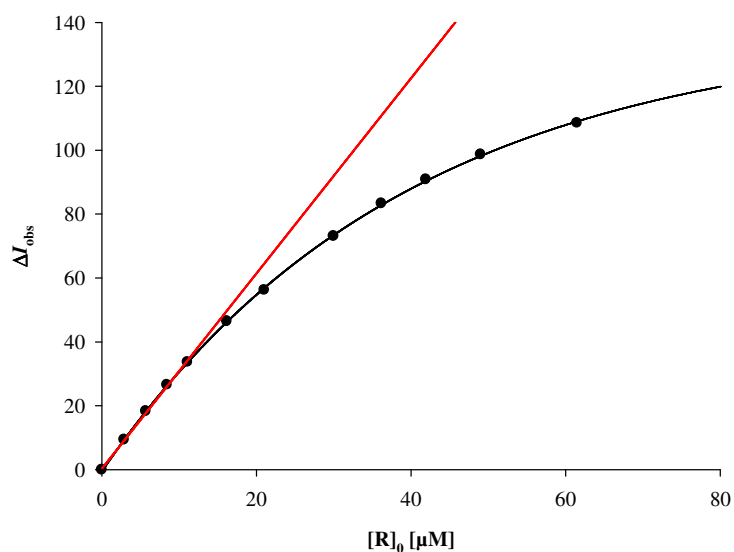
*rechts*: Titrationskurve, welche durch Auftragung der Differenzen der Emissionsintensität  $\Delta I = I_0 - I$  bei 340 nm als Funktion der Äquivalente an  $\text{NAD}^+$  (**83**) erhalten wurde. Die durchgezogene Linie zeigt die nichtlineare Anpassung basierend auf der Annahme einer 1:1-Komplexstöchiometrie.



**Abbildung 2.63** links: Änderungen der Fluoreszenzspektren einer Lösung der Klammer **9j** ( $[9j] = 2.36 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ) bei Titration mit  $\text{NAD}^+$  (**83**) in wässrigem Phosphatpuffer bei  $\text{pH} = 7.6$ . rechts: Titrationskurve, welche durch Auftragung der Differenzen der Emissionsintensität  $\Delta I = I_0 - I$  bei 340 nm als Funktion der Äquivalente an  $\text{NAD}^+$  (**83**) erhalten wurde. Die durchgezogene Linie zeigt die nichtlineare Anpassung basierend auf der Annahme einer 1:1-Komplexstöchiometrie.

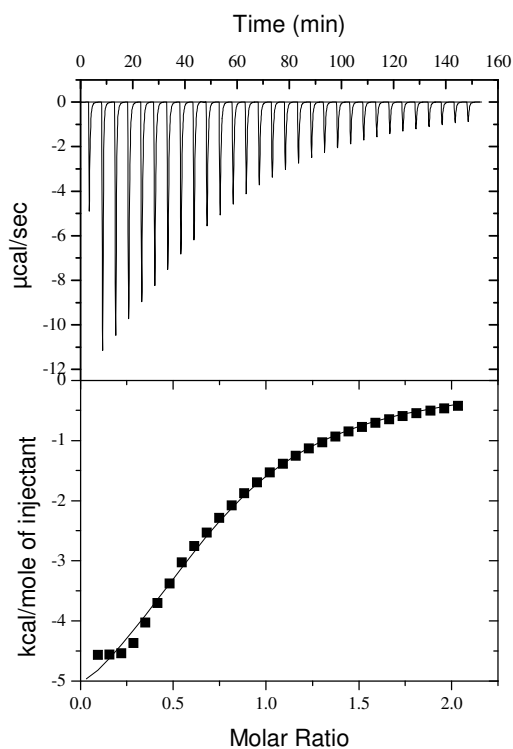


**Abbildung 2.64** links: Änderungen der Fluoreszenzspektren einer Lösung der Klammer **9j** ( $[9j] = 2.99 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ) bei Titration mit  $\text{NADP}^+$  (**100**) in wässrigem Phosphatpuffer bei  $\text{pH} = 7.6$ . rechts: Titrationskurve, welche durch Auftragung der Differenzen der Emissionsintensität  $\Delta I = I_0 - I$  bei 340 nm als Funktion der Äquivalente an  $\text{NADP}^+$  (**100**) erhalten wurde. Die durchgezogene Linie zeigt die nichtlineare Anpassung basierend auf der Annahme einer 1:1-Komplexstöchiometrie.



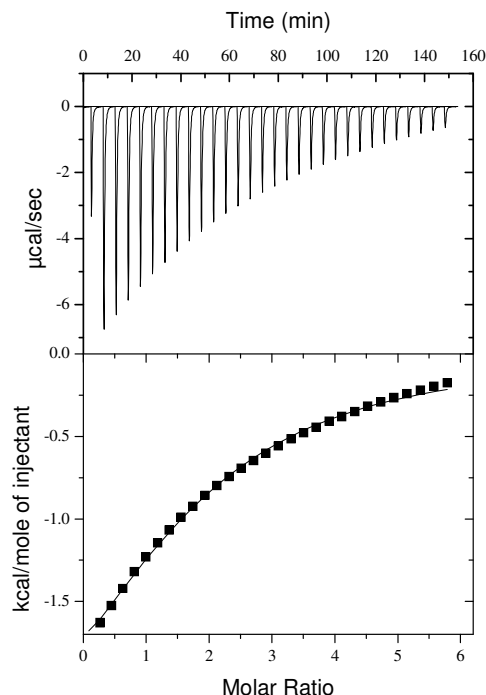
**Abbildung 2.65** Die aus einer Fluoreszenz-Verdünnungstiteration der Phosphatklammer **9j** erhaltene Abhängigkeit der Differenzen der Emissionsintensität  $\Delta I = I_0 - I$  bei 340 nm von der Konzentration an **9j** in gepufferter, wässriger Lösung. Die rote Gerade zeigt die erwartete lineare Abhängigkeit der Fluoreszenzintensität von der Konzentration  $[R]_0$ .

Schließlich diene zur Bestimmung der Bindungskonstanten der Komplexe zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und  $\text{NADP}^+$  (**100**) mit den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern **9j** und **9g** die Methode der isothermen Titrationskalorimetrie (ITC). Die aus diesen Titrations erhaltenen Profile zeigen Abbildung 2.66 und Abbildung 2.67.



**Abbildung 2.66** *oben:* Auftragung der während der Titration von  $\text{NAD}^+$  (**83**) mit der Klammer **9j** auftretenden Wärmepulse:  $30 \times 10 \mu\text{L}$ -Portionen von  $\text{NAD}^+$  (**83**) gelöst in einer Lösung der Klammer **9j** im Phosphatpuffer ( $[\text{83}] = 8.08 \text{ mM}$ ,  $[\text{9j}] = 0.81 \text{ mM} = \text{konstant}$ ) werden zu  $1.4211 \text{ mL}$  der Lösung von **9j** titriert.

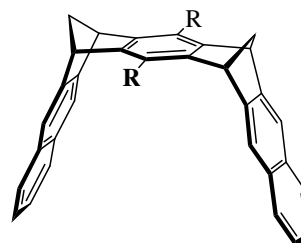
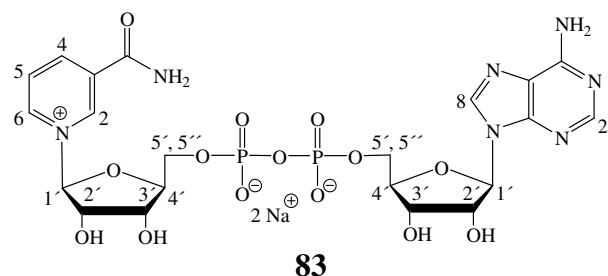
*unten:* Abhängigkeit der Wärmeentwicklung pro Injektion vom Stoffmengenverhältnis  $n_{83}/n_{9j}$ . Die durchgezogene Linie stellt die nichtlineare Anpassung an die Datenpunkte dar.



**Abbildung 2.67** *oben:* Auftragung der während der Titration von  $\text{NADP}^+$  (**100**) mit der Klammer **9j** auftretenden Wärmepulse:  $30 \times 10 \mu\text{L}$ -Portionen von  $\text{NADP}^+$  (**100**) gelöst in einer Lösung der Klammer **9j** im Phosphatpuffer ( $[\text{100}] = 15.69 \text{ mM}$ ,  $[\text{9j}] = 0.62 \text{ mM} = \text{konstant}$ ) werden zu  $1.4211 \text{ mL}$  der Lösung von **9j** titriert.  
*unten:* Abhängigkeit der Wärmeentwicklung pro Injektion vom Stoffmengenverhältnis  $n_{100}/n_{9j}$ . Die durchgezogene Linie stellt die nichtlineare Anpassung an die Datenpunkte dar.

Die aus allen Titrationsexperimenten mit den verschiedenen Methoden (NMR-, Fluoreszenz- und isotherme Titrationskalorimetrie ITC) erhaltenen Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) und maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) sind in Tabelle 2.10 - Tabelle 2.12 vergleichend gegenübergestellt. Die experimentellen Daten für die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen der Komplexbildung mit den Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j** mit  $\text{NAD}^+$  (**83**) und  $\text{NADP}^+$  (**100**) werden ausführlich im experimentellen Teil in Kapitel 4.3 (S. 281 - 292, 339 - 344, 358, 362 - 364) beschrieben. Die in Tabelle 2.10 - Tabelle 2.12 aufgeführten Daten zu den Phosphonat- und Sulfat-substituierten Klammern **9f**, **9g** bzw. **9k**, **9l** stammen aus den Arbeiten<sup>[81, 108]</sup> sowie der Dissertation von M. Casas Cartagena.<sup>[83]</sup>

**Tabelle 2.10** Maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\max}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und den Rezeptoren **9i**, **9j**, **9f**, **9g**, **9k** und **9l** in  $\text{D}_2\text{O}$  bzw. im Phosphatpuffer jeweils bestimmt durch  $^1\text{H}$ -NMR-Vedünnungsstratation bei 25 °C.



R =  $\text{OP}(\text{OH})\text{O}_2\text{Li}^+$ : **9i**; R =  $\text{OPO}_3^{2-}\text{Li}^+$ : **9j**;

R =  $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2\text{N}(\text{n-Bu})_4^+$ : **9f**; R =  $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2\text{Li}^+$ :

**9g**; R =  $\text{OSO}_3\text{Li}^+$ : **9k**; R =  $\text{OSO}_3\text{Na}^+$ : **9l**

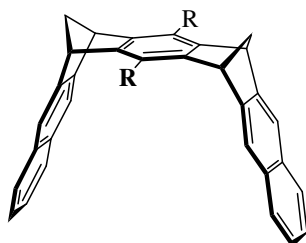
$\Delta\delta_{\max}$							
Rezeptor	Lösungsmittel	N2-H	N4-H	N5-H	N6-H	A2-H	A8-H
<b>9i</b>	$\text{D}_2\text{O}$ (pH $\ll 7$ ) <sup>e)</sup>	0.49	0.90	-	0.69	0.45	-
<b>9j</b>	$\text{D}_2\text{O}$ (pH $\approx 7$ ) <sup>e)</sup>	1.47	3.10	3.73	1.94	0.61	0.97
<b>9j</b>	Puffer (pH = 7.2) <sup>e)</sup>	1.22	2.76	3.18	1.51	0.41	0.90
<b>9j</b>	Puffer (pH = 7.2) <sup>b,d)</sup>	1.41	3.23	3.69	1.75	0.57	1.68
<b>9f</b>	$\text{D}_2\text{O}$ (pH $\ll 7$ ) <sup>c)</sup>	0.38	0.73	0.78	0.44	-	0.34
<b>9g</b>	$\text{D}_2\text{O}$ (pH $\ll 7$ ) <sup>d)</sup>	0.39	0.73	0.78	0.44	-	0.34
<b>9g</b>	Puffer (pH = 7.2) <sup>b,d)</sup>	1.20	2.88	3.17	1.54	0.52	1.61
<b>9k</b>	$\text{D}_2\text{O}$ (pH $\ll 7$ ) <sup>e)</sup>	0.60	1.13	2.04	0.76	-	0.32
<b>9k</b>	$\text{D}_2\text{O}$ (pH = 7.2) <sup>a,e)</sup>	1.03	2.19	-	1.42	0.38	0.21
<b>9l</b>	$\text{D}_2\text{O}$ (pH $\ll 7$ ) <sup>e)</sup>	0.50	0.93	1.19	0.63	-	0.27
<b>9l</b>	$\text{D}_2\text{O}$ (pH = 7.2) <sup>a,e)</sup>	0.83	1.78	-	1.15	-	0.17
<b>9l</b>	Puffer (pH = 7.2) <sup>e)</sup>	0.79	1.71	-	1.07	0.30	0.18

<sup>a)</sup> neutralisiert mit NaOD auf pH = 7.2

<sup>b)</sup>  $^1\text{H}$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration

<sup>c)</sup>[81], <sup>d)</sup>[120], <sup>e)</sup>[83]

**Tabelle 2.11** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und Stöchiometriefaktoren ( $n$ ) der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen  $NAD^+$  (**83**) und den Rezeptoren **9i**, **9j**, **9f**, **9g**, **9k** und **9l** in  $D_2O$  bzw. im Phosphatpuffer.



R =  $OP(OH)O_2Li^+$ : **9i**; R =  $OPO_3^{2-}2Li^+$ : **9j**; R =  $OP(CH_3)O_2N(n-Bu)_4^+$ : **9f**; R =  $OP(CH_3)O_2Li^+$ : **9g**; R =  $OSO_3^-Li^+$ : **9k**; R =  $OSO_3^-Na^+$ : **9l**

Rezeptor	Lösungsmittel	$K_a$	$\Delta G$	Methode
<b>9i</b>	$D_2O$ (pH $\ll 7$ )	$13900 \pm 3340^{e,g)}$	- 5.64	NMR
<b>9j</b>	$D_2O$ (pH $\approx 7$ )	$4210 \pm 1120^{e,g)}$	- 4.94	NMR
<b>9j</b>	Puffer (pH = 7.2)	$4810 \pm 1280^{e,g)}$	- 5.02	NMR
<b>9j</b>	Puffer (pH = 7.2)	$2540 \pm 180^{d,g)}$	- 4.64	NMR
<b>9j</b>	Puffer (pH = 7.6)	$7100 \pm 250^g)$	- 5.25	FT ( $[9j]_0 = 0.24 \cdot 10^{-4} M$ , $[83]_0 = 0.37 \cdot 10^{-4} M - 7.94 \cdot 10^{-4} M$ ) ITC ( $[9j]_0 = 8.10 \cdot 10^{-4} M$ , $[83]_0 = 0.81 \cdot 10^{-4} M - 16.20 \cdot 10^{-4} M$ ) $n = 0.73$
<b>9j</b>	Puffer (pH = 7.2)	$4510 \pm 350$	- 4.98	NMR
<b>9f</b>	$D_2O$ (pH $\ll 7$ )	$9100 \pm 3450^{e,f)}$	- 5.39	NMR
<b>9g</b>	$D_2O$ (pH $\ll 7$ )	$6200 \pm 620^{b,e,g)}$	- 5.17	NMR
<b>9g</b>	Puffer (pH = 7.2)	$1600 \pm 150^{c,e,g)}$	- 4.36	NMR
<b>9g</b>	Puffer (pH = 7.2)	$4000 \pm 330^{d,g)}$	- 4.94	NMR
<b>9g</b>	Puffer (pH = 7.6)	$4900 \pm 200^g)$	- 5.03	FT ( $[9g]_0 = 0.29 \cdot 10^{-4} M$ , $[83]_0 = 0.36 \cdot 10^{-4} M - 7.72 \cdot 10^{-4} M$ ) ITC ( $[9g]_0 = 7.98 \cdot 10^{-4} M$ , $[83]_0 = 3.99 \cdot 10^{-4} M - 18.35 \cdot 10^{-4} M$ ) $n = 0.94$
<b>9g</b>	Puffer (pH = 7.2)	$5510 \pm 200$	- 5.10	NMR
<b>9k</b>	$D_2O$ (pH $\ll 7$ )	$6240 \pm 630^h)$	- 5.17	NMR
<b>9k</b>	$D_2O$ (pH = 7.2) <sup>a)</sup>	$920 \pm 90^h)$	- 4.04	NMR
<b>9l</b>	$D_2O$ (pH $\ll 7$ )	$8040 \pm 810^h)$	- 5.32	NMR
<b>9l</b>	$D_2O$ (pH = 7.2) <sup>a)</sup>	$945 \pm 95^h)$	- 4.05	NMR
<b>9l</b>	Puffer (pH = 7.2)	$1420 \pm 130^h)$	- 4.29	NMR

<sup>a)</sup> neutralisiert mit NaOD auf pH = 7.2

<sup>b)</sup> 1:1-Komplex

<sup>c)</sup> 2:1-Komplex ( $(\mathbf{83})_2@9g$ )

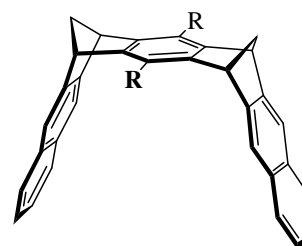
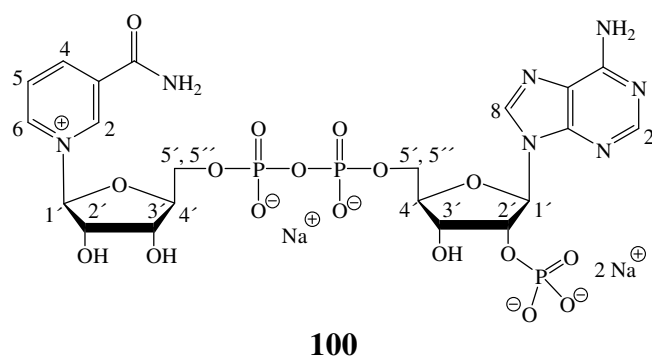
<sup>d)</sup>  $^1H$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration

<sup>e)</sup>  $^1H$ -NMR-Verdünnungstitration

f)[81], g)[120], h)[83]



**Tabelle 2.12** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ], Stöchiometriefaktoren ( $n$ ) und maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen  $NADP^+$  (**100**) und den Rezeptoren **9j** und **9g** im Phosphatpuffer bei 25 °C.



R =  $OPO_3^{2-} \cdot 2Li^+$ : **9j**;

R =  $OP(CH_3)O_2^- Li^+$ : **9g**

$\Delta\delta_{max}$								$K_a$	$\Delta G$	Methode
Rezeptor	Lösungs- mittel	N2-H	N4-H	N5-H	N6-H	A2-H	A8-H			
<b>9j</b>	Puffer (pH = 7.2)	1.29	2.89	3.70	1.75	0.18	0.51	$3300 \pm 160^{a,b)}$	- 4.79	NMR
<b>9j</b>	Puffer (pH = 7.6)	([ <b>9j</b> ] <sub>0</sub> = $0.29 \cdot 10^{-4}$ M, [ <b>100</b> ] <sub>0</sub> = $0.41 \cdot 10^{-4}$ M - $8.63 \cdot 10^{-4}$ M)						$4480 \pm 210^{d)}$	- 4.97	FT
<b>9j</b>	Puffer (pH = 7.6)	([ <b>9j</b> ] <sub>0</sub> = $6.21 \cdot 10^{-4}$ M, [ <b>100</b> ] <sub>0</sub> = $1.24 \cdot 10^{-4}$ M - $35.40 \cdot 10^{-4}$ M)						$1030 \pm 60^{c)}$	- 4.10	ITC n = 1.86
<b>9g</b>	Puffer (pH = 7.2)	1.22	2.73	3.46	1.69	0.19	0.59	$1080 \pm 120^{a,c)}$	- 4.13	NMR
<b>9g</b>	Puffer (pH = 7.6)	([ <b>9g</b> ] <sub>0</sub> = $7.73 \cdot 10^{-4}$ M, [ <b>100</b> ] <sub>0</sub> = $1.55 \cdot 10^{-4}$ M - $32.47 \cdot 10^{-4}$ M)						$670 \pm 20^{c)}$	- 3.86	ITC n = 1.09

a)  $^1H$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration

b) diese Arbeit

c) [78]

d) [121]

Laut  $^1H$ -NMR-Titrationsen bilden  $NAD^+$  (**83**) und  $NADP^+$  (**100**) mit allen hier untersuchten molekularen Klammern stabile Wirt-Gast-Komplexe aus. Sowohl für die Nicotinamid- als auch für die Adenineinheit von  $NAD(P)^+$  werden Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen beobachtet. Auffällig ist, dass in den  $NAD^+$ -Komplexen in saurem  $D_2O$  die  $\Delta\delta_{max}$ -Werte der NAD-Protonen klein sind, was den Schluss zulässt, dass keine der beiden Bindungsstellen des  $NAD^+$ -Moleküls in der Klammerkavität gebunden wird. In der mit NaOD neutralisierten bzw. gepufferten, wässrigen Lösung werden dagegen große  $\Delta\delta_{max}$ -Werte für die Nicotinamideinheit beobachtet, die in derselben Größenordnung liegen, wie die

für die NMNA-Komplexe mit den Klammern **9g** und **9j** im Phosphatpuffer und in reinem Wasser experimentell ermittelten Werte. Auch für die Adeninprotonen werden große  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte beobachtet, woraus geschlossen werden kann, dass sowohl die Nicotinamid- als auch die Adenineinheit in der Klammerkavität positioniert sind.

Die  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte der Gastprotonen im Komplex von  $\text{NAD}^+$  mit der Phosphatklammer **9j** wurden sowohl durch eine  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration als auch durch eine  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bei konstanter Gastkonzentration bestimmt. Es fällt auf, dass sich die Werte zum Teil deutlich unterscheiden (vgl. Tabelle 2.10). Im Gegensatz zur Verdünnungstitration liegt bei der Titration mit konstanter Gastkonzentration stets ein Wirt-Überschuss vor, so dass die beobachteten Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) der Gastprotonen sich während des gesamten Titrationsverlaufes im Bereich der Maximalwerte ( $\Delta\delta_{\max}$ ) befinden. Die Bestimmung der  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte ist mit dieser Methode daher genauer als mit der  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration, aber die Bestimmung der  $K_a$ -Werte sicherlich ungenauer.

Die Bindungskonstanten  $K_a$  der  $\text{NAD}^+$ (**83**)-Komplexe mit den Phosphat-, Phosphonat- und Sulfat-substituierten Naphthalinklammern **9i,j**, **9f,g** und **9k,l** variieren von  $K_a = 920 \text{ M}^{-1}$  für den Komplex **83@9k** in  $\text{D}_2\text{O}$  ( $\text{pH} < 7$ ) bis  $K_a = 13900 \text{ M}^{-1}$  für **83@9i** in  $\text{D}_2\text{O}$  ( $\text{pH} < 7$ ). Die in reinem Wasser unter leicht sauren Bedingungen gemessenen Werte sollen hier in diese Diskussion nicht mit einfließen, da diese, wie später noch genauer ausgeführt wird, unter Bedingungen gemessen wurden, unter denen  $\text{NAD}^+$  (**83**) eine Selbstassoziation eingeht. Das Selbstassoziat wird unter den Bedingungen der NMR-Verdünnungstitrationen nicht aufgebrochen, sondern die Klammer lagert sich offenbar an die Oberfläche dieses Selbstassoziates an, ohne dass weder der Nicotinamidring noch die Adenineinheit in der Klammerkavität gebunden werden. Diese Vermutung wird, wie schon erwähnt, durch die kleinen  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte der Nicotinamid- und Adeninprotonen in reinem Wasser nahegelegt.

Für den  $\text{NAD}^+$ -Komplex mit der Phosphonatklammer **9g** im Puffer wurden mit allen Untersuchungsmethoden annähernd gleich große Assoziationskonstanten bestimmt. Hingegen finden sich im entsprechenden Komplex mit der Phosphatklammer **9j** signifikante Unterschiede, je nachdem, welche Methode zur  $K_a$ -Bestimmung verwendet wurde. Beispielsweise liefert die  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bei konstanter Substratkonzentration eine Assoziationskonstante von  $K_a = 2540 \text{ M}^{-1}$ , während mit der spektrofluorimetrischen Titration ein Wert von  $K_a = 7100 \text{ M}^{-1}$  ermittelt wurde. Die beobachteten Unterschiede lassen sich auf die schwache Selbstassoziation der Klammer **9j** im Puffer zurückführen, die nur bei hohen Konzentrationen, wie sie bei der NMR-Titration verwendet werden, eine Rolle spielt.  $\text{NADP}^+$  (**100**) wird durch die Phosphatklammer **9j** in etwa gleich stark gebunden wie  $\text{NAD}^+$  (**83**). Die

Phosphonatklammer **9g** hingegen bindet  $\text{NADP}^+$  (**100**) deutlich schwächer als  $\text{NAD}^+$  (**83**) (etwa um den Faktor 4). Auffällig ist, dass die mit ITC bestimmten Assoziationskonstanten der  $\text{NADP}^+$ -Komplexe mit den Klammern **9j** und **9g** um den Faktor 2 - 3 niedriger sind, als die mit der  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bestimmten Konstanten. Die ITC-Titrationsen zwischen  $\text{NADP}^+$  (**100**) und den Klammern **9j** und **9g** im Phosphatpuffer wurden mehrfach durchgeführt. In den meisten Fällen wurden Stöchiometriefaktoren von  $n > 1$  erhalten, die einen Komplex anzeigen, der aus mehr  $\text{NADP}^+$ -Molekülen als Klammermolekülen besteht. Zwar konnte aus der Hostest-Auswertung der  $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsen kein Hinweis auf eine solche Komplexstöchiometrie erhalten werden, jedoch wird bei der  $^1\text{H}$ -NMR-Titration mit konstanter Gastkonzentration stets ein Überschuss an Wirt verwendet, so dass hier die Bildung eines Komplexes mit dieser Stöchiometrie unwahrscheinlich wird. Eine Job-Plot-Analyse wurde bisher nicht durchgeführt.

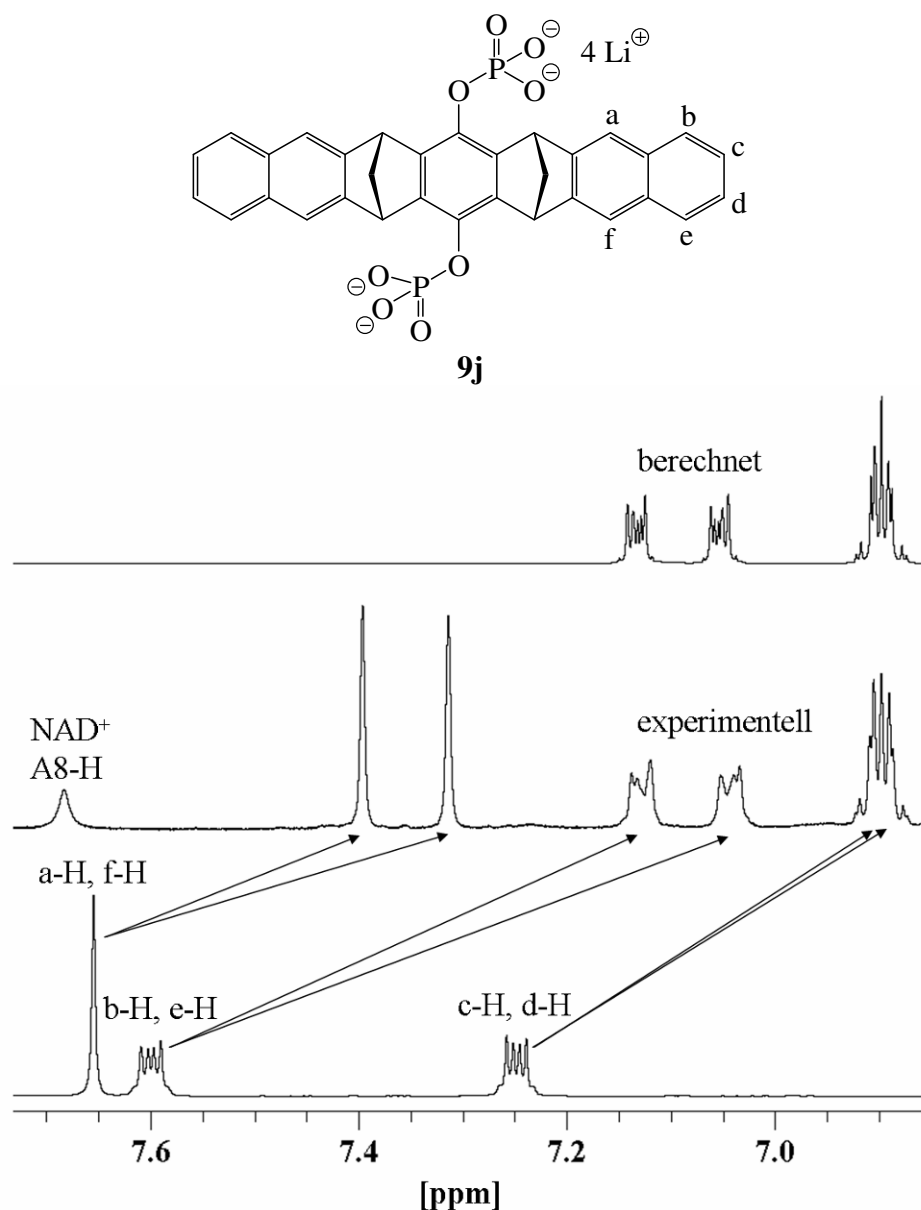
Die Tatsache, dass in gepufferter, wässriger Lösung sowohl für die Nicotinamid- als auch für die Adenineinheit von  $\text{NAD(P)}^+$  (**83** bzw. **100**) Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen beobachtet werden, lässt darauf schließen, dass im 1:1-Komplex von  $\text{NAD(P)}^+$  mit der Phosphatklammer ein „Shuttle“-Prozess vorliegt, bei dem die Klammer schnell bezüglich der „NMR-Zeitskala“ von der einen zur anderen Bindungsstelle wechselt. Da für die Signale der Nicotinamidprotonen höhere  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte als für die Adeninprotonen gefunden werden, liegt das Gleichgewicht sicherlich auf der Seite der komplexierten Nicotinamideinheit.

#### 2.7.4.3.1 Chiralitätstransfer von $\text{NAD}^+$ (**83**) auf die Phosphatklammern **9i** und **9j**

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum einer Lösung aus  $\text{NAD}^+$  (**83**) mit der Phosphatklammer **9i** in  $\text{D}_2\text{O}$  oder **9j** in  $\text{D}_2\text{O}$  und im Phosphatpuffer zeigen die Signale der Protonen der Naphthalinseitenwände der Klammer, die in der freien Klammer äquivalent sind, eine deutliche Aufspaltung. Für die Protonen a-H und f-H werden zwei Singulets statt eines Singulets erhalten, die Protonen b-H und e-H sowie c-H und d-H zeigen jeweils zwei Multipletts statt je eines Multipletts. (vgl. Abbildung 2.68) Das  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum zeigt hingegen keinen Hinweis auf eine Nichtäquivalenz der Phosphoratome.

Die Vermutung des Vorhandenseins eines ABCD-Spektrums für die Protonen b-H, c-H, d-H und e-H konnte durch eine gute Übereinstimmung des experimentellen Spektrums mit einem

simulierten ABCD-Spektrum bestätigt werden (vgl. Abbildung 2.68). Die Simulation erfolgte mit dem Programm WinDaisy von Bruker.



**Abbildung 2.68** unten: experimentelles  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **9j** in  $\text{D}_2\text{O}$ .

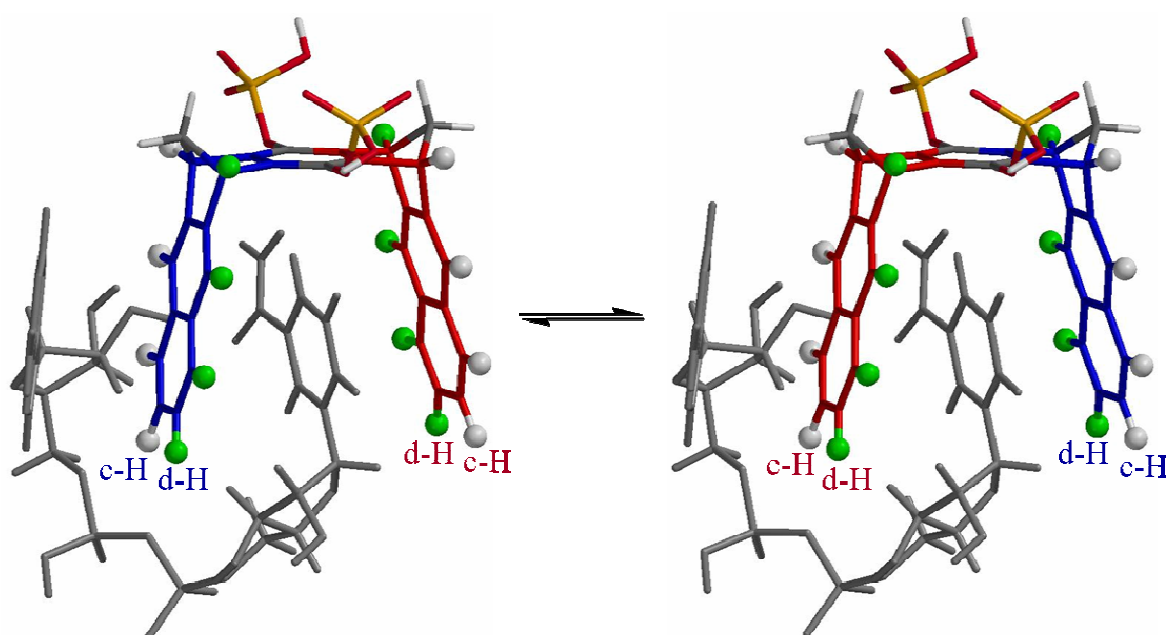
Mitte: experimentelles  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum einer Mischung von  $\text{NAD}^+$  **83** und der Phosphatklammer **9j** in  $\text{D}_2\text{O}$ .

oben: ein für ein ABCD-Spinsystem berechnetes  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum.

Das Vorliegen eines ABCD-Spektrums, sowie die Äquivalenz der beiden Phosphoratome in der Klammer kann folgendermaßen erklärt werden:

Im Komplex zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und **9j** findet formal eine  $180^\circ$ -Rotation der Phosphatklammer um ihre C2-Achse statt, die schnell bezüglich der „NMR-Zeitskala“

verläuft (siehe Abbildung 2.69). Diese formale  $180^\circ$ -Rotation macht die beiden Naphthalinseitenwände sowie die Phosphoratome der Klammer äquivalent, führt jedoch zu einem kreuzweisen Austausch der Protonen der Naphthalinseitenwände, so dass im Komplex die Vorder- und die Rückseite der Naphthalinseitenwände nicht länger äquivalent sind. Das in Abbildung 2.69 gezeigte Konformer des Komplexes zwischen **83** und **9** ( $R = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ) wurde aus einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 6.5, AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>[76, 77]</sup> erhalten und soll lediglich als veranschaulichendes Beispiel für den oben beschriebenen Sachverhalt dienen. Ähnliche Resultate werden auch mit anderen Strukturen des Komplexes zwischen dem chiralen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und **9** ( $R = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ) erhalten.

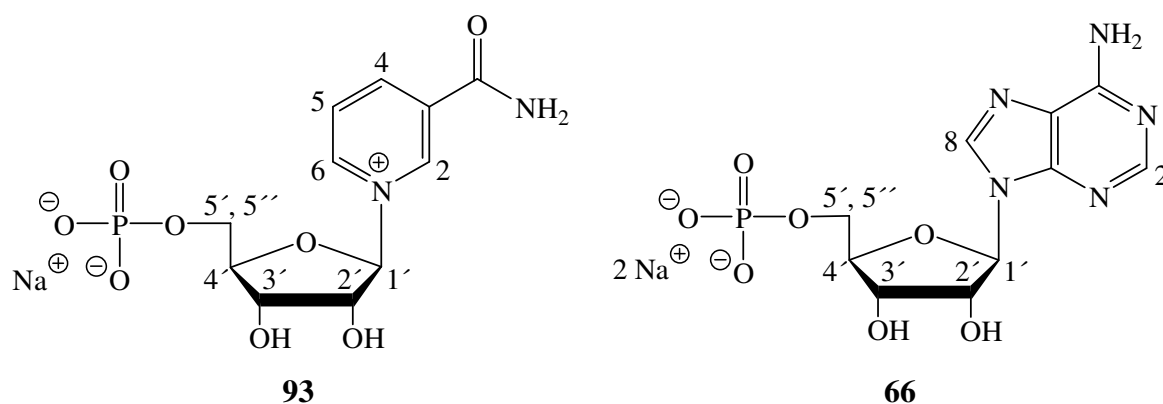


**Abbildung 2.69** Schematische Darstellung des paarweisen Austausches der Klammerprotonen c-H und d-H durch eine  $180^\circ$ -Rotation um die  $C_2$ -Achse der Klammer.

#### 2.7.4.3.2 Bindung von NMN (**93**) und AMP (**66**) durch die Phosphatklammer **9j** und die Phosphonatklammern **9f,g**

Um die spezifischen Beiträge der Nicotinamid- und der Adenineinheit zur Struktur und Stabilität der  $\text{NAD}^+$ -Komplexe zu untersuchen, war es von besonderem Interesse, die Komplexbildung der formalen  $\text{NAD}^+$ -Fragmente, NMN (**93**) und AMP (**66**) (vgl. Abbildung 2.70) mit den Klammern **9j** und **9g** zu untersuchen. Zur Bestimmung der Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) sowie der maximalen Komplex-induzierten Hochfeld-

verschiebungen ( $\Delta\delta_{\max}$ ) diene in diesem Fall eine  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bei konstanter Substratkonzentration. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.13 und Tabelle 2.14 aufgeführt.



**Abbildung 2.70** Strukturen der Nucleotide NMN (**93**) und AMP (**66**)

**Tabelle 2.13** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $\text{M}^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\max}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen NMN (**93**) und den Rezeptoren **9j**, **9f** und **9g** in  $\text{D}_2\text{O}$  bzw. im Phosphatpuffer bei  $25^\circ\text{C}$  bestimmt durch eine  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bei konstanter Substratkonzentration.

Rezeptor	Lösungs- mittel	$\Delta\delta_{\max}$						$K_a$	$\Delta G$
		2-H	4-H	5-H	6-H	1'-H	4'-H		
<b>9j</b>	Puffer	1.50	3.20	4.04	1.97	0.61	0.09	$1250 \pm 70^{\text{c}}$	- 4.2
<b>9f</b>	$\text{D}_2\text{O}$	0.20	0.46	0.44	0.25	0.09	-	$6800 \pm 1500^{\text{a,b}}$	- 5.1
<b>9g</b>	Puffer	1.28	2.88	3.49	1.75	0.62	0.07	$550 \pm 45^{\text{c}}$	- 3.7

<sup>a)</sup>  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration

<sup>b)</sup> [81]

<sup>c)</sup> [122]

**Tabelle 2.14** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen AMP (**66**) und den Rezeptoren **9j**, **9f** und **9g** in  $D_2O$  bzw. im Phosphatpuffer bei 25 °C bestimmt durch eine  $^1H$ -NMR-Titration bei konstanter Substratkonzentration.

Rezeptor	Lösungsmittel	$\Delta\delta_{max}$				$K_a$	$\Delta G$
		2-H	8-H	1'-H	3'-H		
<b>9j</b>	Puffer	0.74	3.14	0.48	0.08	$680 \pm 60^c)$	- 3.9
<b>9f</b>	$D_2O$	0.44	0.25	0.20	-	$1100 \pm 200^{a,b)}$	- 4.0
<b>9g</b>	Puffer	0.38	1.51	0.27	0.03	$910 \pm 85^c)$	- 4.0

<sup>a)</sup> Gast: DAMP (**71**); Methode:  $^1H$ -NMR-Verdünnungstitration

<sup>b)</sup> [81]

<sup>c)</sup> [122]

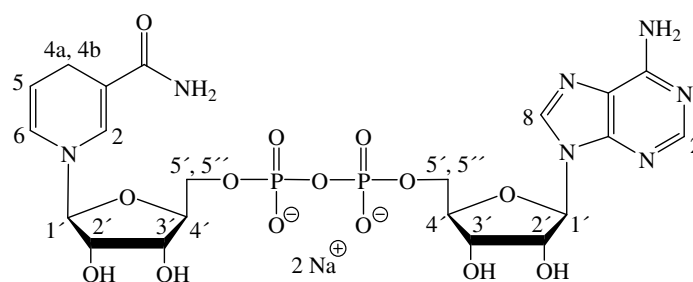
NMN (**93**) und AMP (**66**) bilden mit der Phosphatklammer **9j** sowie den Phosphonatklammern **9f,g** stabile Komplexe in wässriger Lösung. In reinem  $D_2O$  werden im Komplex der sauer reagierenden Nucleotide NMN (**93**) und DAMP (**71**) (pH = 5.5 bzw. 3.5 bei  $c = 1$  mM) mit der Klammer **9f** kleine  $\Delta\delta_{max}$ -Werte gefunden. In gepufferter Lösung hingegen erfahren die  $^1H$ -NMR-Signale der Nucleotide NMN (**93**) und AMP (**66**) große Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen, die in derselben Größenordnung liegen, wie die Werte in den entsprechenden  $NAD^+$ -Komplexen. Die eingangs gezogene Schlussfolgerung, nach der im 1:1-Komplex von  $NAD^+$  (**83**) mit der Phosphatklammer **9j** in  $D_2O$  bzw. im Phosphatpuffer sowohl die Nicotinamid- als auch die Adenineinheit in der Klammerkavität positioniert sind und ein rascher „Shuttle-Prozess“ der Klammer von der einen zur anderen Einheit stattfindet, konnte somit erhärtet werden.

### 2.7.4.3.3 Bindung von NADH (92) durch die Phosphatklammer 9j und die Phosphonatklammer 9g

Von großem Interesse war in diesem Zusammenhang auch die Untersuchung der Komplexierung von NADH (92) durch die molekularen Klammern 9j und 9g. NADH (92) ist das Produkt der enzymatischen Reduktion von  $\text{NAD}^+$  (83). In 92 wurde in 4-Position der Nicotinamideinheit von 83 formal ein Hydridion übertragen, wodurch diese nun elektrisch neutral ist.

Auch NADH (92) bildet mit den Klammern 9j und 9g einen Wirt-Gast-Komplex (vgl. Tabelle 2.15).

**Tabelle 2.15** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $\text{M}^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen 92 und den Rezeptoren 9j und 9g im Phosphatpuffer bestimmt durch eine  $^1\text{H}$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration bei 25 °C.



$\Delta\delta_{\text{max}}$

Rezeptor	N2-H	N4-H	N1'-H	A2-H	A8-H	A1'-H	$K_a$	$\Delta G$
9j	0.12	0.2/0.3	0.10	0.90	3.14	0.53	$400 \pm 25^{\text{a)}$	- 3.5
9g	0.22	-	0.24	1.26	0.49	0.29	$800 \pm 60^{\text{a)}$	- 4.0

a) [122]

Die Assoziationskonstante des Komplexes zwischen NADH (92) und den Klammern 9j und 9g im Phosphatpuffer liegt in der gleichen Größenordnung wie die der Komplexe zwischen AMP (66) und NMN (93) mit den Klammern 9j und 9g. AMP (66), NMN (93) und NADH (92) werden somit deutlich schwächer gebunden als  $\text{NAD}^+$  (83). Der Grund hierfür ist, dass NADH (92) eine im Vergleich zu  $\text{NAD}^+$  (83) elektronenreiche Dihyronicotinamideinheit besitzt. Daher spielt die gefaltete Komplexstruktur, wie sie die Klammern 9f,g,j mit  $\text{NAD}^+$  (83) sicherlich eingehen (vgl. die Strukturen der  $\text{NAD}^+$ -Komplexe in Tabelle 2.17 und Tabelle 2.18), im Komplex mit NADH (92) eine untergeordnete Rolle. Die



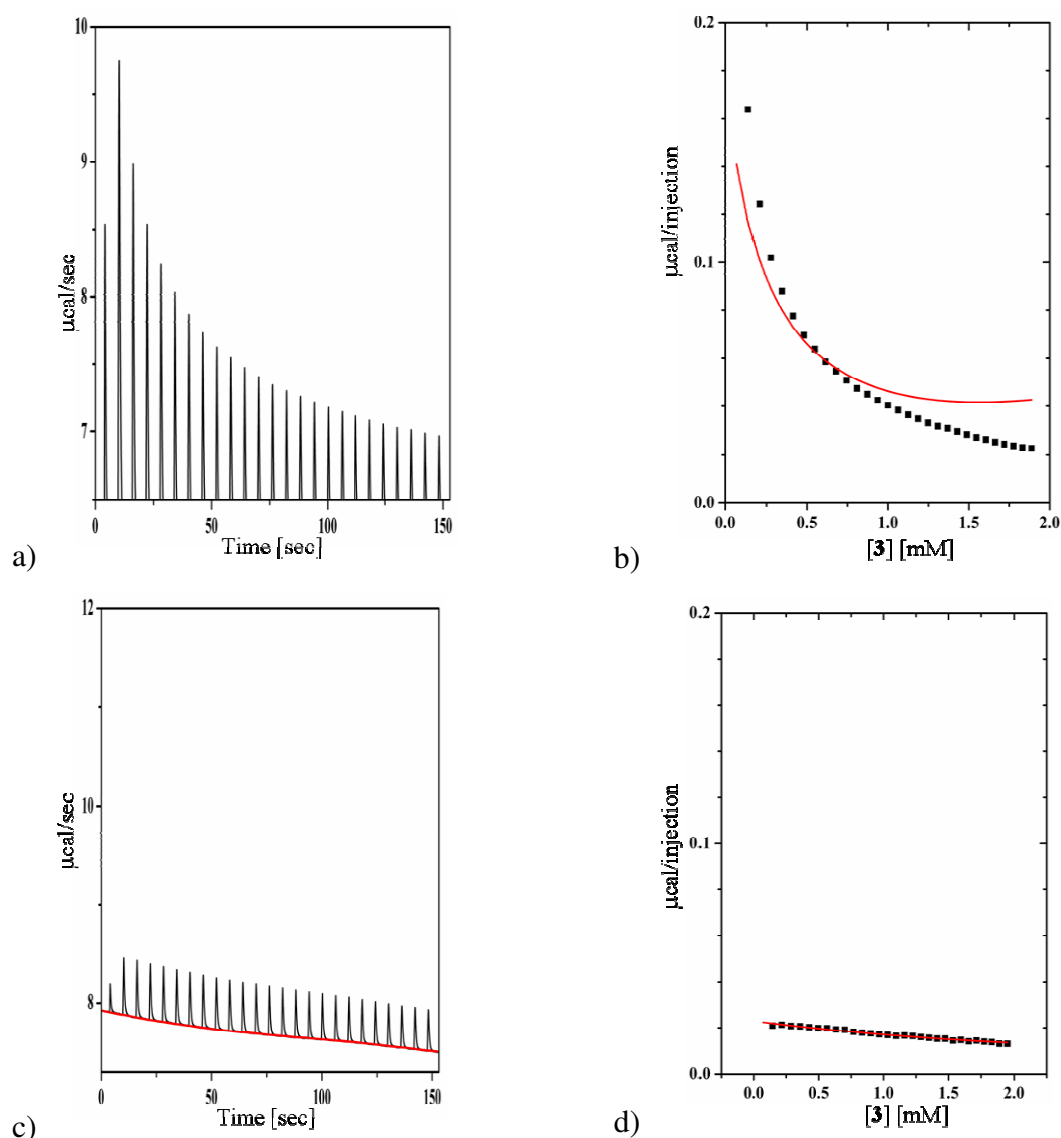
Phosphonatklammer **9g** bildet mit NADH (**92**) einen um den Faktor 2 stabileren Komplex als die Phosphatklammer **9j** (vgl. Tabelle 2.15). Dies liegt vermutlich daran, dass die Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer ein deutlich stabileres Dimer bildet, als die Phosphonatklammer ( $K_{\text{dim}} = 140$  gegenüber  $30 \text{ M}^{-1}$ ). Allen Nucleotid-Komplexen mit den Klammern **9j** und **9g** ist gemein, dass sie gegenüber den entsprechenden NMNA-Komplexen signifikant schwächer sind. Dies liegt einerseits an sterischen Repulsionswechselwirkungen des Klammermoleküls mit den Riboseeinheiten der Nucleotide. Des Weiteren können elektrostatische Repulsionswechselwirkungen zwischen der negativ geladenen Phosphat- bzw. Diphosphatbrücke der Nucleotide mit den negativ geladenen Substituenten bzw. mit den negativ polarisierten Naphthalinseitenwänden der Klammern zu einer Destabilisierung des Komplexes führen.

#### 2.7.4.3.4 Modellierung der Komplexstrukturen von $\text{NAD}^+$ (**83**) mit den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ und $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) sowie quantenchemische Berechnung der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem und komplexiertem $\text{NAD}^+$ (**83**)

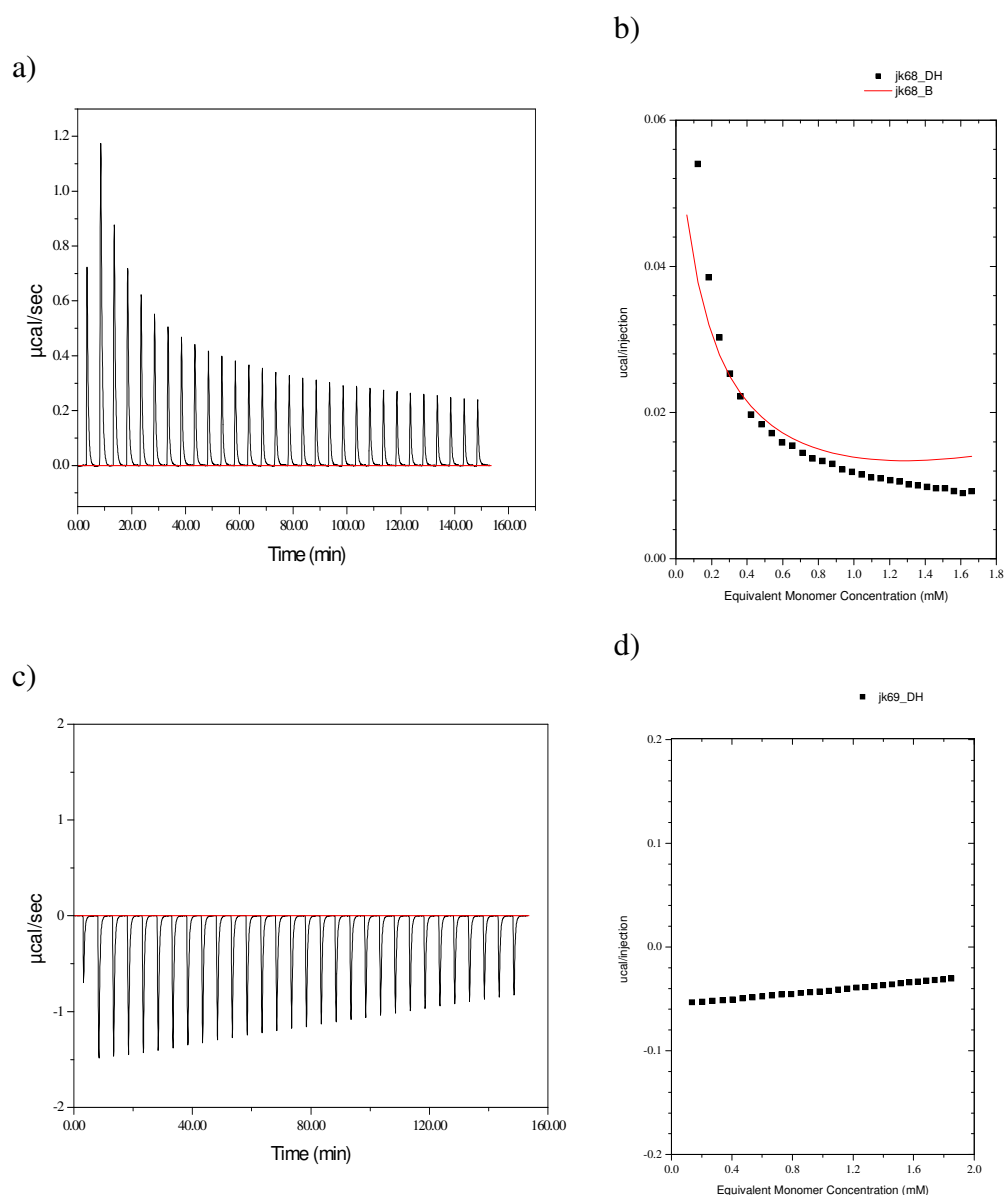
Wie oben bereits erwähnt, legen die kleinen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte, welche in den Komplexen der Nucleotide  $\text{NAD}^+$  (**83**), DAMP (**71**) und NMN (**93**) mit den Klammern **9j,f,g** in saurer, wässriger Lösung gefunden wurden, nahe, dass unter diesen Bedingungen kein Einschluss des Substratmoleküls in der Klammerkavität stattfindet. Da in neutraler, wässriger Lösung hingegen große  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte gefunden wurden, wurde eine pH-Abhängigkeit der Komplexierung der Nucleotide  $\text{NAD}^+$  (**83**), DAMP (**71**) und NMN (**93**) vermutet. Zur Bestätigung dieser Vermutung wurde eine 1:1-Mischung aus  $\text{NAD}^+$  (**83**) und **9g** in  $\text{D}_2\text{O}$  durch Zugabe einer verdünnten Lösung aus NaOH in  $\text{D}_2\text{O}$  neutralisiert. Die dadurch induzierte drastische Erhöhung der Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale von  $\text{NAD}^+$  (**83**) bis in die Größenordnung der im Phosphatpuffer beobachteten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte zeigt, dass der pH-Wert und nicht die Änderung der Salzkonzentration (vom Übergang von reinem  $\text{D}_2\text{O}$  zum Phosphatpuffer) zu einer Änderung der Wirt-Gast-Komplexstruktur führt. Die Tatsache, dass für den Komplex zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und dem Tetralithiumsalz **9j** in  $\text{D}_2\text{O}$  große  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte gefunden werden, kann damit erklärt werden, dass durch Mischung des sauer reagierenden  $\text{NAD}^+$  (**83**) mit dem basisch reagierenden **9j** eine annähernd neutrale Lösung entsteht.

Da aus der Literatur bekannt ist, dass  $\text{NAD}^+$  (**83**) in Wasser Aggregate bildet,<sup>[81]</sup> sollte geklärt werden, ob diese Aggregation pH-abhängig ist. Hierzu wurden ITC-Messungen mit Lösungen von  $\text{NAD}^+$  (**83**) und  $\text{NADP}^+$  (**100**) sowohl in Wasser als auch im Phosphatpuffer durchgeführt.<sup>[123]</sup> In Wasser zeigt  $\text{NAD(P)}^+$  das in der Literatur beschriebene Eigenassoziationsverhalten. Da  $\text{NAD(P)}^+$  höhere Aggregate unbekannter Stöchiometrie bildet, kann keine Assoziationskonstante bestimmt werden. Im Phosphatpuffer dagegen konnte keine signifikante Wärmetönung bei Verdünnung der Lösung und somit kein Hinweis auf eine Eigenassoziation gefunden werden (vgl. Abbildung 2.71 und Abbildung 2.72). Ebenso ergeben ITC-Verdünnungstitrationen von AMP (**66**), dass dieses Substrat wie  $\text{NAD(P)}^+$  in reinem Wasser ein Aggregat höherer Ordnung bildet, während in gepufferter, wässriger

Lösung keine Selbstaggregation stattfindet. Interessant ist die Tatsache, dass für NMN (**93**) weder in reinem Wasser noch in gepufferter, wässriger Lösung ein Hinweis auf eine Selbstassoziation gefunden werden konnte.



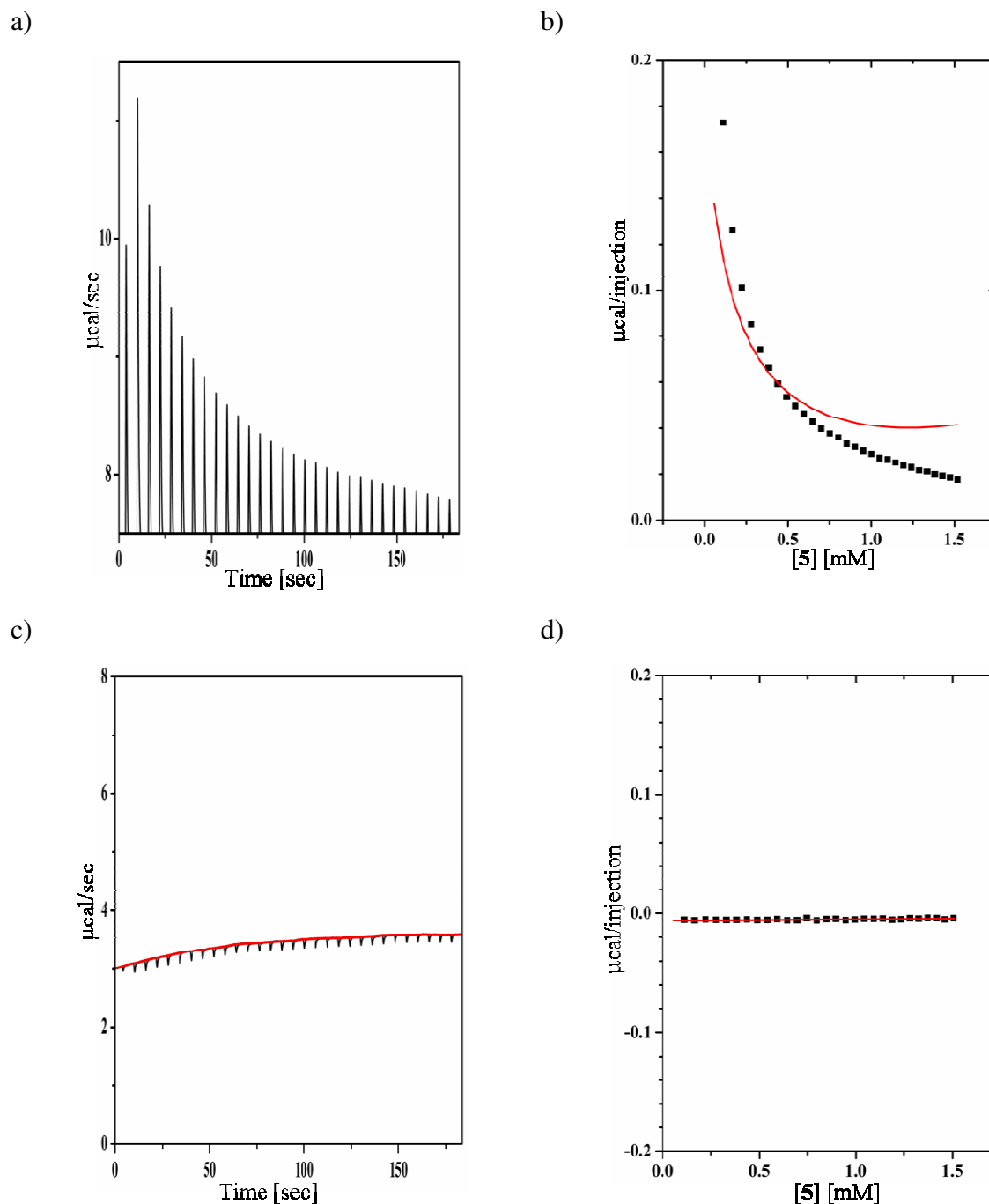
**Abbildung 2.71** Auftragung der während der Verdünnung von  $\text{NAD}^+$  (**83**) auftretenden Wärmepulse:  $30 \times 10 \mu\text{L}$ -Portionen von  $\text{NAD}^+$  gelöst a) in  $\text{H}_2\text{O}$  ( $[\mathbf{83}] = 10 \text{ mM}$ ), c) im Phosphatpuffer ( $[\mathbf{83}] = 10 \text{ mM}$ ) werden zu  $1.4211 \text{ mL}$   $\text{H}_2\text{O}$  oder Phosphatpuffer titriert. b) und d): Konzentrationsabhängigkeit der Wärmeentwicklung pro Injektion. Die durchgezogene Linie in b) stellt die Kurve dar, die unter der Annahme berechnet wurde, dass ein mögliches selbstassoziiertes Dimer (**83**)<sub>2</sub> gebildet wird. Die fehlende Übereinstimmung der Berechnung mit den experimentellen Daten zeigt eindeutig ein Selbstaggregat mit einer Stöchiometrie höher als die eines Dimers an.



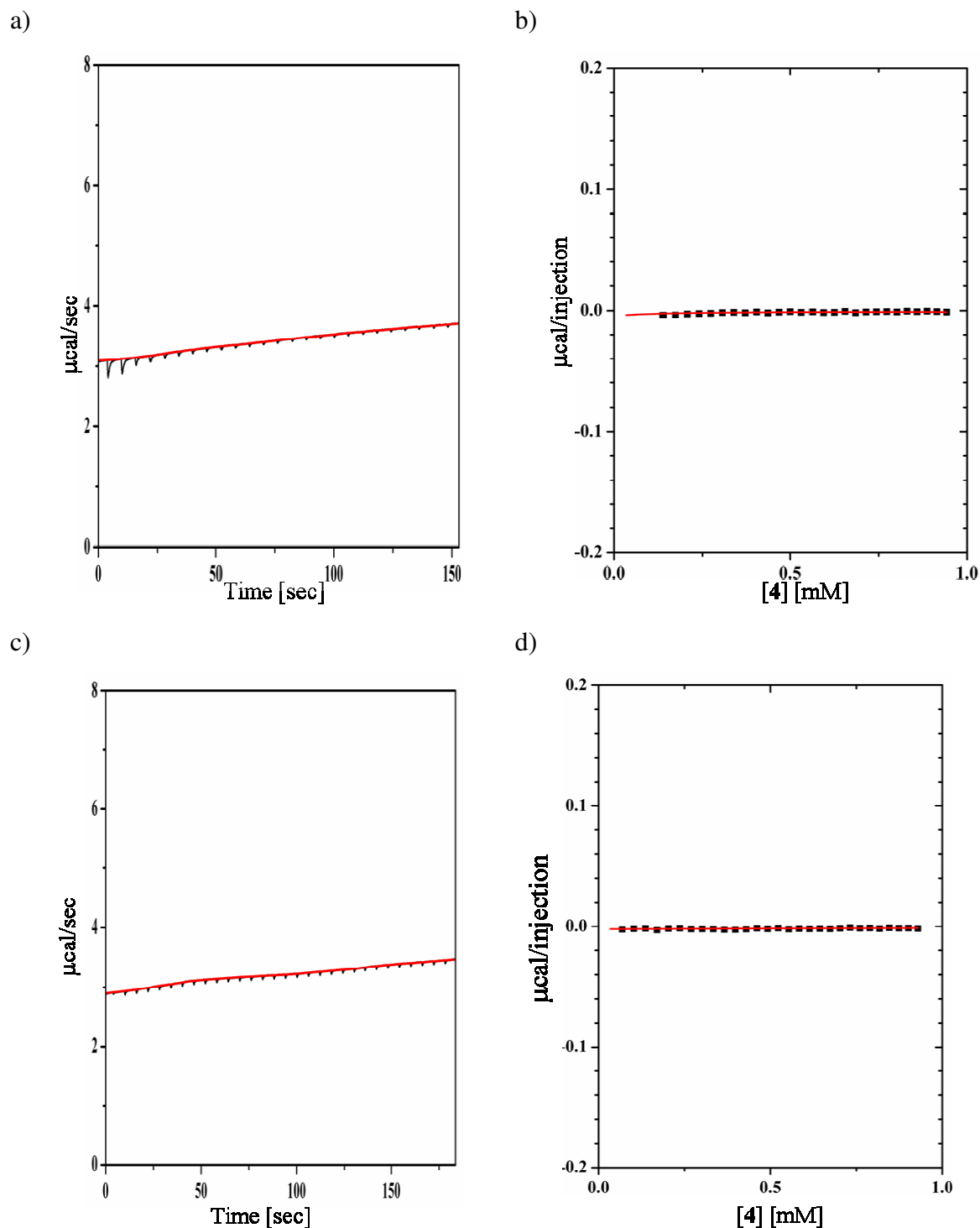
**Abbildung 2.72** Auftragung der während der Verdünnung von  $\text{NADP}^+$  (**100**) auftretenden Wärmepulse:  $30 \times 10 \mu\text{L}$ -Portionen von  $\text{NADP}^+$  gelöst a) in  $\text{H}_2\text{O}$  ( $[\text{100}] = 10 \text{ mM}$ ), c) im Phosphatpuffer ( $[\text{100}] = 10 \text{ mM}$ ) werden zu 1.4211 mL  $\text{H}_2\text{O}$  oder Phosphatpuffer titriert.

b) und d): Konzentrationsabhängigkeit der Wärmeentwicklung pro Injektion. Die durchgezogene Linie in b) stellt die Kurve dar, die unter der Annahme berechnet wurde, dass ein mögliches selbstassoziertes Dimer (**100**)<sub>2</sub> gebildet wird.

Die fehlende Übereinstimmung der Berechnung mit den experimentellen Daten zeigt eindeutig ein Selbstaggregat mit einer Stöchiometrie höher als die eines Dimers an.

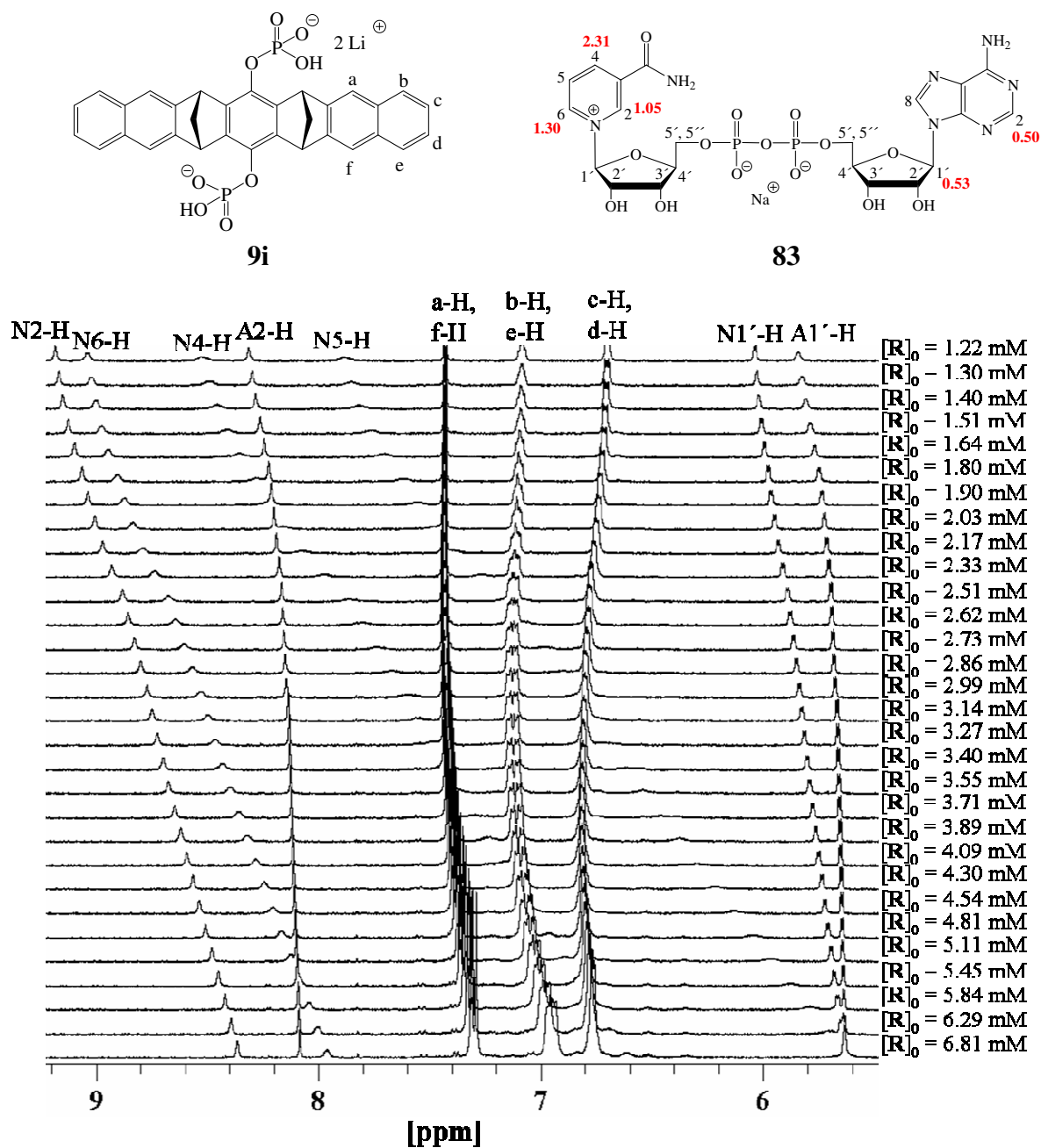


**Abbildung 2.73** Auftragung der während der Verdünnung von AMP (**66**) auftretenden Wärmepulse:  $30 \times 10$   $\mu\text{L}$ -Portionen von AMP gelöst a) in  $\text{H}_2\text{O}$  ( $[\text{66}] = 10 \text{ mM}$ ), c) im Phosphatpuffer ( $[\text{66}] = 10 \text{ mM}$ ) werden zu 1.4211 mL  $\text{H}_2\text{O}$  oder Phosphatpuffer titriert. b) und d): Konzentrationsabhängigkeit der Wärmeentwicklung pro Injektion. Die durchgezogene Linie in b) stellt die Kurve dar, die unter der Annahme berechnet wurde, dass ein mögliches selbstassoziiertes Dimer (**66**)<sub>2</sub> gebildet wird. Die fehlende Übereinstimmung der Berechnung mit den experimentellen Daten zeigt eindeutig ein Selbstaggregat mit einer Stöchiometrie höher als die eines Dimers an.



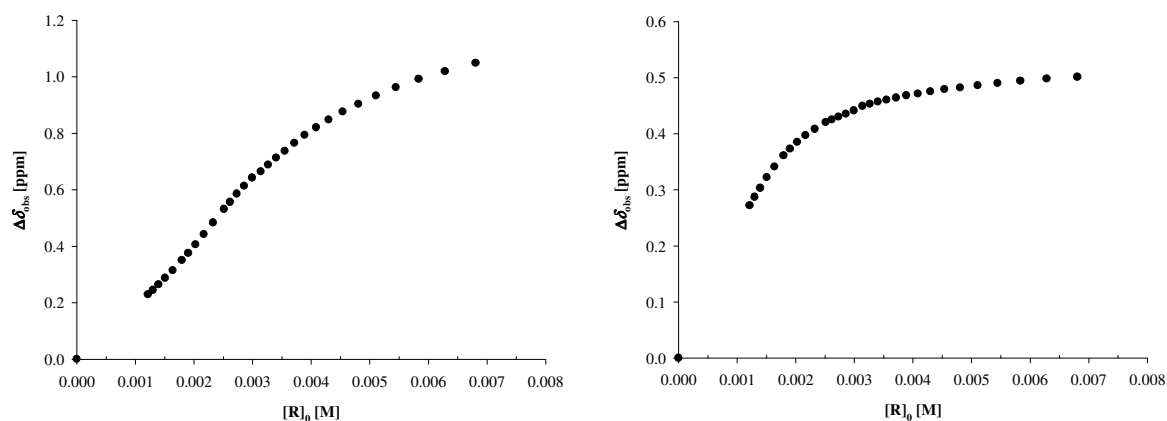
**Abbildung 2.74** Auftragung der während der Verdünnung von NMN (**93**) auftretenden Wärmepulse:  $30 \times 10 \mu\text{L}$ -Portionen von NMN gelöst a) in  $\text{H}_2\text{O}$  (**93**) = 10 mM), c) im Phosphatpuffer (**93**) = 10 mM) werden zu 1.4211 mL  $\text{H}_2\text{O}$  oder Phosphatpuffer titriert. b) und d): Konzentrationsabhängigkeit der Wärmeentwicklung pro Injektion. Die durchgezogene Linie in b) stellt die Kurve dar, die unter der Annahme berechnet wurde, dass ein mögliches selbstassoziiertes Dimer (**93**)<sub>2</sub> gebildet wird.

Es wurde weiterhin untersucht, ob neben dem pH-Wert auch die Konzentration an Rezeptor einen Einfluss auf die Aggregation von  $\text{NAD(P)}^+$  hat. In einem  $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsexperiment wurde das Molverhältnis zwischen der Phosphatklammer **9i** und  $\text{NAD}^+$  (**83**) in  $\text{D}_2\text{O}$  sukzessive von 0.5 auf 3 verändert (Abbildung 2.75). Abbildung 2.76 zeigt die Abhängigkeit der beobachteten Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) der  $\text{NAD}^+$ -Protonen N2-H und A2-H. Es fällt auf, dass die  $\Delta\delta_{\text{obs}}$ -Werte die aus der  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und **9i** erhaltenen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte deutlich übertreffen. In einem analogen Experiment mit der Phosphonatklammer **9g** wurde dasselbe Ergebnis erhalten.



**Abbildung 2.75** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (500 MHz) der Titration zwischen NAD<sup>+</sup> (83) und der Phosphatklammer 9i in D<sub>2</sub>O bei 25 °C. Die Konzentration von NAD<sup>+</sup> (83) ist konstant und beträgt [83]<sub>0</sub> = 2.24 mM. Die  $\Delta\delta_{\text{obs}}$ -Werte bei höchster Klammerkonzentration sind in rot angegeben.





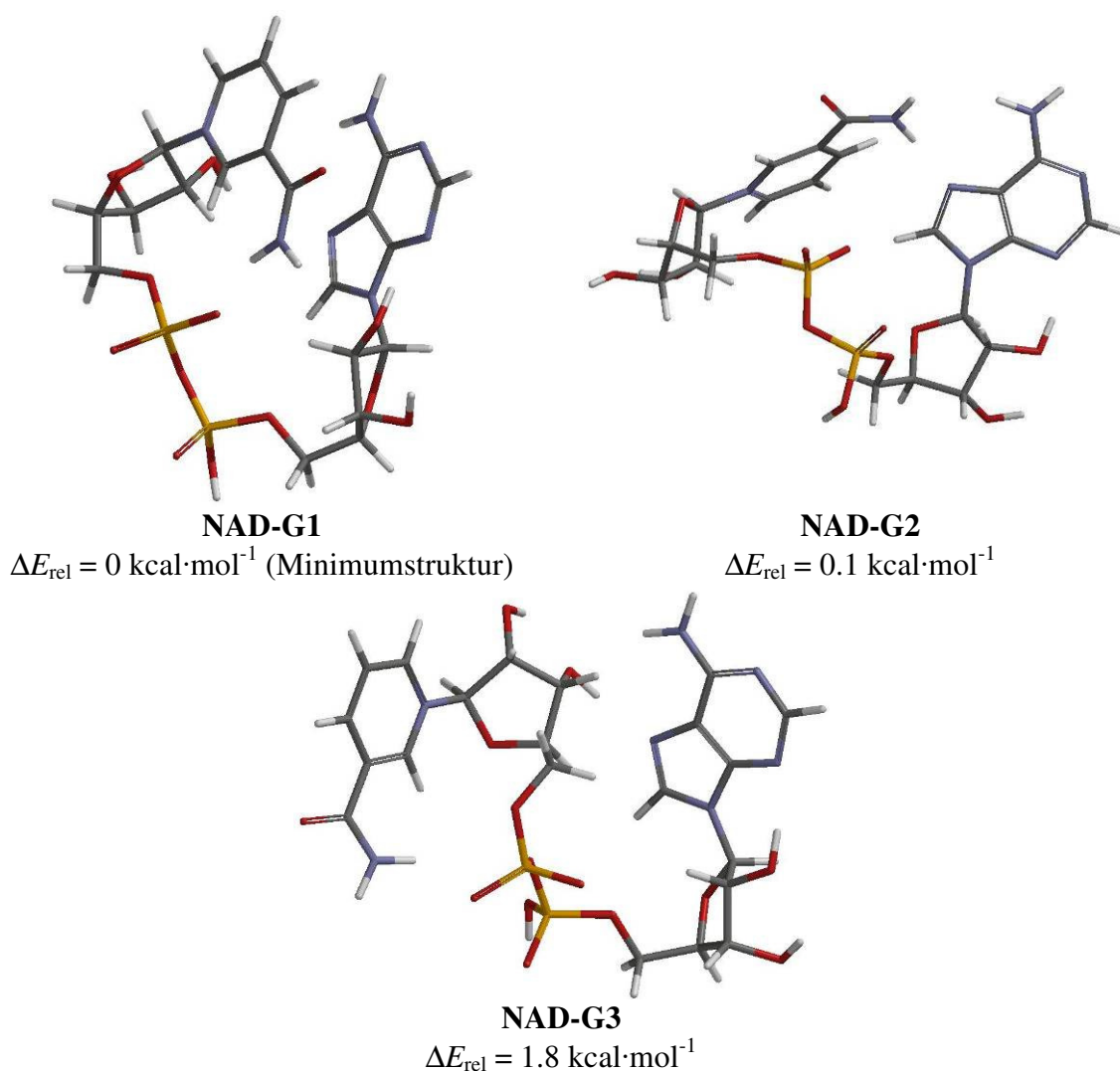
**Abbildung 2.76** Abhängigkeit der beobachteten Komplex-induzierten Hochfeldverschiebung ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) des  $^1\text{H}$ -NMR-Signals der  $\text{NAD}^+$ -Protonen N2-H (links) und A2-H (rechts) von der Konzentration der Phosphatklammer **9i** in  $\text{D}_2\text{O}$ . ( $[\mathbf{83}]_0 = 2.24 \text{ mM}$ )

Aus den Titrationsexperimenten folgt die Erklärung, dass offenbar in reinem Wasser unter den Bedingungen der Verdünnungstitration das Selbstaggregat von  $\text{NAD(P)}^+$  durch die Bindung an die Klammer nicht aufgebrochen wird und sich die Klammer nur an die Aggregatoberfläche anlagert, während bei neutralem pH-Wert in gepufferter Lösung das monomolekular-dispers vorliegende  $\text{NAD(P)}^+$  in der Klammerkavität gebunden wird. Diese Erklärung wird durch den Befund unterstützt, dass auch in reinem Wasser bei einem hohen Klammerüberschuss die Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Gastprotonen sich den  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten nähern (Abbildung 2.75), die für die Gastprotonen in gepufferter Lösung aus den NMR-Titrationen experimentell ermittelt wurden (siehe Tabelle 2.10). Die unterschiedlichen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte für die Komplexierung von AMP (**66**) mit den Phosphat- oder Phosphonat-substituierten Klammern **9j** bzw. **9g** (Tabelle 2.14) lassen sich entsprechend mit der nur in reinem Wasser beobachteten Selbstaggregation von AMP (**66**) erklären.<sup>[123]</sup> Offen bleibt die Frage, warum bei der Komplexierung NMN (**93**) unterschiedliche  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte in reinem Wasser und in gepufferter Lösung beobachtet werden, obwohl beim NMN (**93**) mit Hilfe von ITC unter beiden Bedingungen keine Selbstaggregation zu beobachten ist.<sup>[123]</sup>

Wie im Falle der Komplexe zwischen NMNA (**82**) und den Klammern **9j** und **9g** soll auch hier der Vergleich zwischen den experimentellen und den mit Hilfe quantenchemischer Methoden (GIAO-HF/SVP) berechneten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte Aufschluss über die in Lösung vorliegenden Komplexgeometrien geben. Hierzu wurden im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der Universität Tübingen die  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen sowohl des freien Substrates als auch des Komplexes zwischen  $\text{NAD}^+$  (**83**) und den Klammern **9**

( $R = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$  bzw.  $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) berechnet.<sup>[81, 122]</sup> Dabei wurden drei verschiedene Konformere des freien Substrates  $\text{NAD}^+$  (**83**) (Abbildung 2.77) und mehrere Konformere der Komplexe mit den Klammern **9** ( $R = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$  bzw.  $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) berücksichtigt. Analog zu den Komplexstrukturen mit NMNA (**82**) wurden neben den aus der Monte-Carlo-Konformerensuche erhaltenen Strukturen noch zwei weitere Konformere generiert, bei denen eine *syn,anti*-Anordnung der Phosphatsubstituenten vorliegt.

#### 2.7.4.3.4.1 Berechnung der Strukturen von freiem $\text{NAD}^+$ (**83**)



**Abbildung 2.77** Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$ , 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltenen Strukturen von  $\text{NAD}^+$  (**83**).

### 2.7.4.3.4.2 Ab initio Berechnungen der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem $\text{NAD}^+$

In den aus einer Monte-Carlo-Konformerensuche erhaltenen Strukturen des freien  $\text{NAD}^+$  (**83**) wurden zwei Strukturen gefunden, in denen die Nicotin- und die Adenineinheit voneinander getrennt vorliegen (**NAD-G2** und **NAD-G3**) und eine Struktur in denen die beiden Einheiten gestapelt vorliegen (**NAD-G1**). Der Vergleich zwischen den experimentellen ( $\delta_0$ ) und den für die Konformere **NAD-G1**, **NAD-G2** und **NAD-G3** mit quantenchemischen Methoden (GIAO-HF/SVP) berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\delta_{0,\text{calc}}$ ) von  $\text{NAD}^+$  (**83**), zeigt für allen Strukturen eine gute Übereinstimmung. Die beste Übereinstimmung wird für das Konformer **NAD-G1** gefunden (vgl. Tabelle 2.16). Daher werden zur Berechnung der Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max,calc}}$ ) die berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen des Konformers **NAD-G1** ( $\delta_{0,\text{calc}}$ ) zugrunde gelegt.

**Tabelle 2.16** Vergleich zwischen den experimentellen und den für die Konformere **NAD-G1**, **NAD-G2** und **NAD-G3** (vgl. Abbildung 2.77) mit quantenchemischen Methoden (GIAO-HF/SVP) berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\delta_0$  und  $\delta_{0,\text{calc}}$ ) [ppm] von **83**.

Proton	$\delta_0$ ( <b>83</b> in $\text{D}_2\text{O}$ )	$\delta_0$ ( <b>83</b> im Phosphat- puffer)	$\delta_{0,\text{calc}}$ ( <b>NAD-G1</b> )	$\delta_{0,\text{calc}}$ ( <b>NAD-G2</b> )	$\delta_{0,\text{calc}}$ ( <b>NAD-G3</b> )
N2-H	9.4	9.3	10.0	10.6	10.3
N4-H	9.0	8.8	9.9	9.9	10.0
N5-H	8.3	8.2	8.0	7.8	8.1
N6-H	9.3	9.1	8.8	9.1	9.1
N1'-H	6.2	6.0	5.7	5.6	5.7
N2'-H	4.6	-	4.6	4.3	3.6
N3'-H	4.5	4.5	3.7	3.7	3.2
A2-H	8.6	8.4	8.4	8.4	8.4
A8-H	8.4	8.2	8.0	7.8	8.2
A1'-H	6.2	6.1	5.9	5.5	5.9
A2'-H	4.8	4.5	4.3	3.7	3.9
A3'-H	-	-	3.8	3.7	3.9

#### 2.7.4.3.4.3 Berechnung der Komplexstrukturen von $\text{NAD}^+$ (83) mit den molekularen Klammern 9 ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ und $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ )

Analog zum Komplex des NMNA (82) mit den Klammern 9g und 9j wurden zunächst durch eine Monte-Carlo-Konformerensuche mögliche Strukturen des Komplexes zwischen  $\text{NAD}^+$  (83) und 9 ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ) ermittelt. Da im Komplex 83@9j die Nicotinamideinheit gegenüber der Adenineinheit von der Phosphatklammer 9j wie bereits diskutiert, bevorzugt wird, wurde erwartet, dass in der aus der Simulation erhaltenen energieniedrigsten Struktur der Nicotinamidring in der Klammerkavität eingeschlossen ist. Jedoch wurden unabhängig von der Startgeometrie stets Konformere erhalten, in denen die Adenineinheit von  $\text{NAD}^+$  (83) in der Klammerkavität gebunden wird.

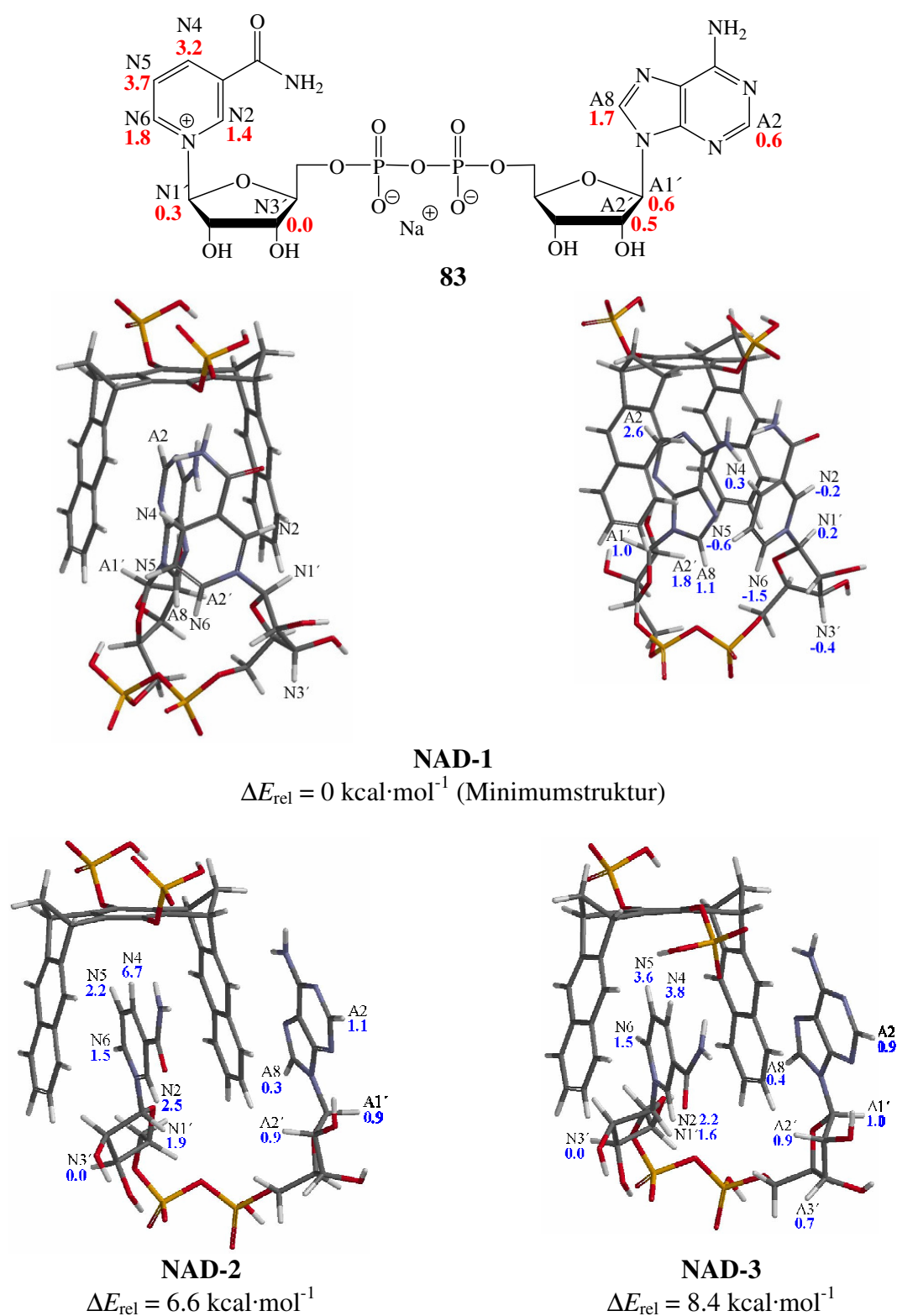
#### 2.7.4.3.4.4 Berechnung der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von komplexiertem $\text{NAD}^+$ und Berechnung der $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte

Nachfolgend wird aus den AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$ -Kraftfeldrechnungen die energieniedrigste Struktur, in der die Nicotinamideinheit in der Klammerkavität positioniert ist, die energieniedrigste Struktur, in der die Adenineinheit in der Klammerkavität positioniert ist und schließlich noch die Komplexstruktur gezeigt, die die beste Übereinstimmung zwischen den berechneten und experimentell ermittelten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten besitzt.

In den nachfolgenden Tabellen werden die berechneten maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der  $\text{NAD}^+$ -Gastsignale mit den entsprechenden experimentell ermittelten Werten verglichen. Da es sich bei den mit dem Kraftfeld AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$  berechneten Komplexstrukturen um Einschlusskomplexe handelt, werden für diesen Vergleich die im Phosphatpuffer ermittelten experimentellen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte herangezogen, bei denen es sich um die Werte eines Einschlusskomplexes handelt. Wie oben bereits erwähnt, sind die  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte, welche aus der  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bei konstanter Gastkonzentration bestimmt wurden, genauer, als jene, die aus der  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration ermittelt wurden. Daher werden für den Vergleich zwischen den experimentell ermittelten und den berechneten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten jene Werte herangezogen, die aus der  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bei konstanter Gastkonzentration bestimmt wurden.

Bei der Beurteilung der Übereinstimmung zwischen experimentell bestimmten und berechneten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten wird mehr Gewicht auf diejenigen Gastprotonen gelegt, von denen aufgrund ihrer großen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte angenommen werden kann, dass sie sich im Komplex mit den Klammern **9j** bzw. **9g** innerhalb der Klammerkavität befinden.

**Tabelle 2.17** Vergleich der **experimentell** ermittelten (**83@9j** im Puffer) und der mit quantenchemischen Methoden (GIAO-HF/SVP) **berechneten** maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der  $\text{NAD}^+$ -Gastsignale für die Komplexstrukturen **NAD-1**, **NAD-2** und **NAD-3**. Für die Berechnungen wurde die Konformation des freien  $\text{NAD}^+$  (**NAD-G1**) zugrunde gelegt. In Klammern sind die mit dem Kraftfeld AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$  mittels Monte-Carlo-Simulation berechneten relativen Energien ( $\Delta E_{\text{rel}}$  in kcal/mol) angegeben.



In der aus der Monte-Carlo-Konformerensuche erhaltenen energetisch niedrigsten Struktur des  $\text{NAD}^+$ -Komplexes mit der Klammer **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ) **NAD-1** ist die Adenineinheit des  $\text{NAD}^+$  (**83**) in der Klammerkavität positioniert. Folglich werden für die Protonen der Adenineinheit große Komplex-induzierte  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max,calc}}$ ) berechnet. Für die Nicotinamidprotonen, welche sich außerhalb der Klammerkavität befinden, werden dagegen entsprechend kleine Werte berechnet. Für die Protonen N2-H, N5-H und N6-H werden sogar negative Komplex-induzierte  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen berechnet, da sie sich in der Ebene der Naphthalineinheiten der Klammer befinden und daher eine Tieffeldverschiebung erfahren (vgl. Tabelle 2.17).

Das aus der Monte-Carlo-Konformerensuche erhaltene Konformer, in welchem die Nicotinamideinheit des  $\text{NAD}^+$  (**83**) in der Klammerkavität positioniert ist (**NAD-2**), liefert sehr große berechnete  $\Delta\delta_{\text{max,calc}}$ -Werte für die Nicotinamidprotonen. Auch für die Protonen der Adenineinheit, welche mit der Außenseite der Naphthalineinheit der Klammer wechselwirkt, werden große Komplex-induzierte  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen berechnet. Im Mittel sind die  $\Delta\delta_{\text{max,calc}}$ -Werte der Nicotinamidprotonen größer und die Werte der Adeninprotonen kleiner als die experimentell ermittelten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte. Beispielsweise wird für das Nicotinamidproton N4-H ein Wert von 6.7 ppm errechnet, während experimentell ein Wert von 3.2 ppm erhalten wurde.

Die beste Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentell ermittelten Werten liefert das Komplexkonformer **NAD-3**, in dem ebenfalls der Nicotinamidring in der Klammerkavität positioniert ist. Bedingt durch die syn-Konformation des einen Hydrogenphosphat-Restes ist der Nicotinamidring in der Struktur **NAD-3** leicht verdrillt im Vergleich zu dem in Struktur **NAD-2**, so dass das Proton N4-H nicht mehr genau auf die zentrale Benzol-„Spacereinheit“ der Klammer gerichtet und damit nicht mehr die maximale magnetische Anisotropie dieser Aren-„Spacereinheit“ erfährt und einen kleineren  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Wert zeigt als das Gastproton N4-H in Struktur **NAD-2**. In der Struktur **NAD-3** werden lediglich für die Protonen N1'-H und A8-H größere Abweichungen von je 1.3 ppm gefunden.

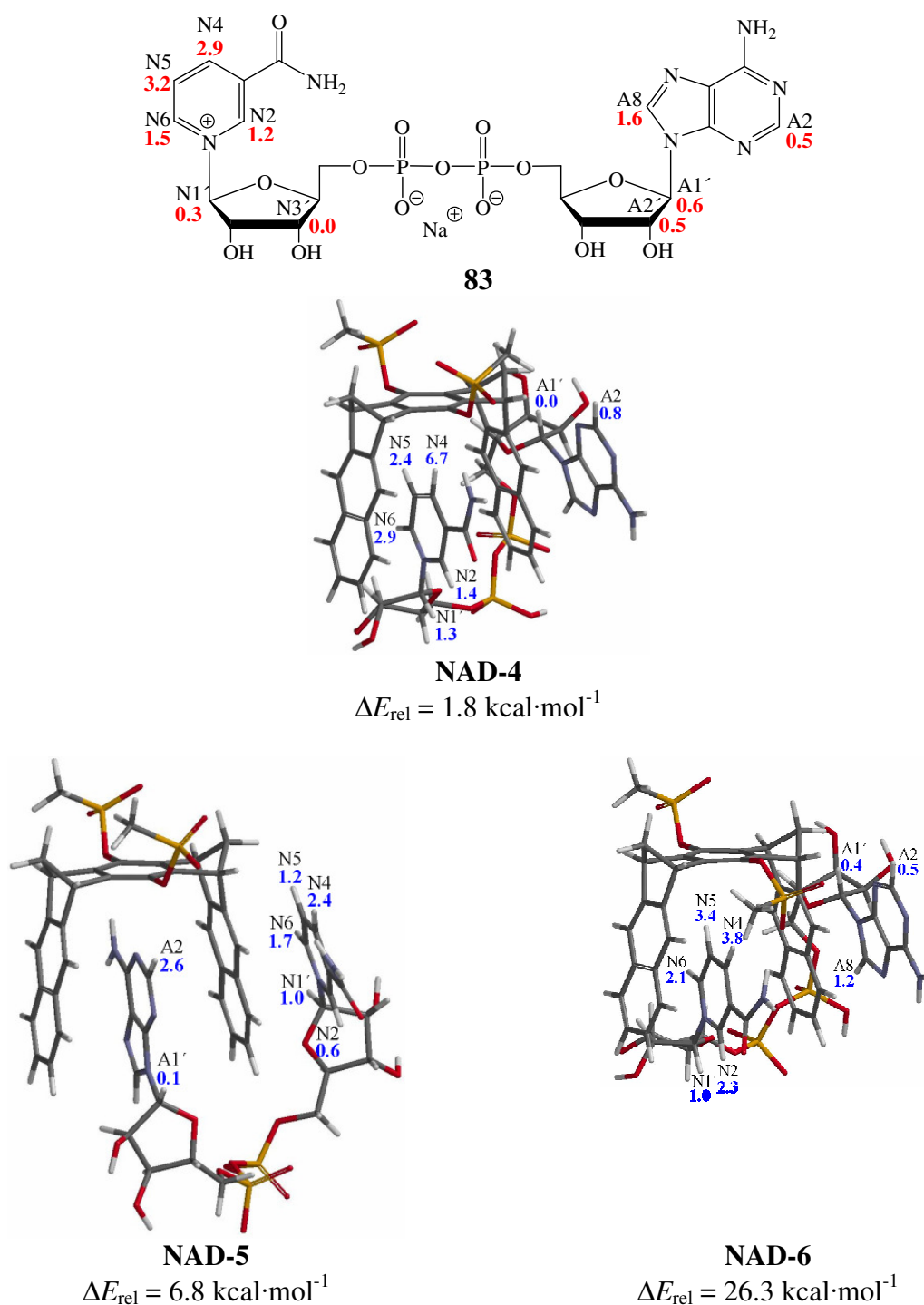
Die guten Übereinstimmungen der berechneten und der experimentellen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte in der Komplexstruktur **NAD-3** legt nahe, dass sich in dem Komplex  $\text{NAD}^+(\text{83})@9j$  bevorzugt der Nicotinamidring (das aktive Zentrum des Cofaktors) in der Klammerkavität befindet. Allerdings lässt sich nicht ausschließen, dass sich auch der Adeninrest von  $\text{NAD}^+$  (**83**) in der Klammer befindet und sich z. B. die beiden Strukturen **NAD-1** und **NAD-2** in einem dynamischen Gleichgewicht befinden, dessen Einstellung rasch auf der „NMR-Zeitskala“ erfolgt, so dass man nur gemittelte  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte beobachtet. Beispielsweise für ein (1:1)-

Gleichgewicht der Strukturen **NAD-1** und **NAD-2** erwartet man für das Proton N4-H einen gemittelten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Wert von  $(6.7 + 0.3)/2 = 3.5$  ppm, der gut mit dem beobachteten Wert  $\Delta\delta_{\text{max,exp}} = 3.2$  ppm übereinstimmt, allerdings ist die Abweichung zwischen dem gemittelten und gemessenen Wert für das Proton N5-H mit 2.9 ppm ( $(2.2 + 0.6)/2 = 0.8$  ppm vs. 3.7 ppm) sehr groß. Da sicherlich noch andere Konformere zu der Komplexstruktur beitragen können, bleibt die Frage offen, zu welchem Umfang Strukturen, in denen sich die Adenineinheit in der Klammerkavität befindet an der tatsächlichen Komplexstruktur von  $\text{NAD}^+(\mathbf{83})@9\mathbf{j}$  beteiligt sind. Sicher ist nur, dass der Nicotinamidring durch die Klammer komplexiert wird.

Ähnliche Ergebnisse findet man auch bei der Berechnung der Strukturen und  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte des NAD-Komplexes mit der Phosphonatklammer **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ).



**Tabelle 2.18** Vergleich der **experimentell** ermittelten (**83@9g** im Puffer) und der mit quantenchemischen Methoden (GIAO-HF/SVP) **berechneten** maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der  $\text{NAD}^+$ -Gastsignale für die Komplexstrukturen **NAD-4**, **NAD-5** und **NAD-6**. Für die Berechnungen der  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Gastsignale des Komplexkonformers **NAD-6** wurde die Konformation des freien  $\text{NAD}^+$  (**NAD-G1**) zugrunde gelegt. Für die Berechnungen der  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Gastsignale der Komplexkonformere **NAD-4** und **NAD-5** wurde eine andere Konformation des freien  $\text{NAD}^+$  zugrunde gelegt (vgl. Literatur<sup>[81]</sup>). In Klammern sind die mit dem Kraftfeld AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$  mittels Monte-Carlo-Simulation berechneten relativen Energien ( $\Delta E_{\text{rel}}$  in kcal/mol) angegeben.



Die für die aus der Literatur bekannten Komplexkonformere **NAD-4** und **NAD-5** berechneten Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max,calc}}$ ) zeigen keine gute Übereinstimmung mit den im Phosphatpuffer experimentell ermittelten Werten für den Komplex **83@9g**. Für das Konformer **NAD-4** werden für die Nicotinamidprotonen im Mittel zu hohe Werte berechnet. Die größte Abweichung wird für das Proton N4-H mit 3.8 ppm gefunden. Im Konformer **NAD-5** hingegen sind die berechneten Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max,calc}}$ ) der Nicotinamidprotonen im Mittel zu klein. Für das Proton A2-H der Adenineinheit, welcher sich in diesem Konformer in der Klammerkavität befindet, ergibt sich aus der Rechnung ein mit 2.6 ppm zu hoher Wert (experimentell: 0.5 ppm).

Die beste Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentell ermittelten Werten liefert das Komplexkonformer **NAD-6**. Hier wird lediglich für das Proton N2-H eine größere Abweichung von 1.1 ppm gefunden. Auch in diesem Fall ist nicht auszuschließen, dass wiederum ein dynamisches Gleichgewicht z. B. zwischen den Strukturen **NAD-4** und **NAD-5** vorliegt und nur gemittelte  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte beobachtet werden. Die gemittelten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte z. B. für die Protonen N4-H  $((6.7 + 2.4)/2 = 4.6)$  und N5-H  $((2.4 + 1.2)/2 = 1.8)$  zeigen hier mit 1.5 bzw. 1.4 ppm kleinere Abweichungen von den experimentellen Werten, als bei dem Komplex **83@9j**.

Hinzu kommen die Ergebnisse der  $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsexperimente der Klammern **9j** und **9g** mit AMP (**66**) und NMN (**93**), die zeigen, dass sowohl der Nicotinamidring als auch die Adenineinheit in der Klammerkavität mit vergleichbarer Bindungsstärke gebunden werden. Die Berechnungen und die experimentellen Befunde legen nahe, dass in den  $\text{NAD}^+$ -Komplexen der beiden Klammern **9j** und **9g** sowohl der Nicotinamidring als auch die Adenineinheit in der Klammer gebunden werden, wobei sicherlich die Bindung des Nicotinamidringes bevorzugt ist.

Die gute Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentellen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten bei den Konformeren **NAD-3** und **NAD-6** ist sicherlich ein Indiz dafür, dass diese Strukturen einen wesentlichen Beitrag zur Gesamtstruktur des  $\text{NAD}^+$ -Komplexes der Klammern **9j** und **9g** liefern. Wie im Falle der NMNA-Komplexe mit den Phosphatklammern lieferte hier nur ein Konformer mit einer *syn,anti*-Anordnung der Phosphat- bzw. Phosphonat-Substituenten der Klammer eine Übereinstimmung der experimentellen mit den berechneten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten. Dies bestätigt die oben gezogene Schlussfolgerung, nach der die *syn,anti*-Anordnung der Phosphatsubstituenten der Klammer im Komplex in wässriger Lösung dominiert, obwohl nach den Kraftfeldrechnungen solche Strukturen einen höheren Energieinhalt besitzen als die Strukturen, in denen sich die Phosphat- bzw. Phosphonat-Substituenten beide in *anti*-Position

befinden. Hier sieht man deutlich die Grenzen der Kraftfeldrechnungen, dass die berechneten Energien sicherlich wenig aussagekräftig sind und nicht überbewertet werden sollten.

Die Berechnung der  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte für Konformere der Komplexe **83**@**9**(R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup> und R = OP(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub><sup>-</sup>), in denen die Adenineinheit von **83** in der Klammerkavität eingeschlossen ist und eine *syn,anti*-Anordnung der Phosphatsubstituenten der Klammer vorliegt, stehen noch aus.

#### **2.7.4.3.5 Modellierung der Komplexe zwischen den Nucleotiden AMP (66) und NMN (93) und den Phosphat-und Phosphonat-substituierten Klammern 9 (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup> und OP(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) sowie quantenchemische Berechnung der chemischen <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem und komplexiertem AMP (66) und NMN (93)**

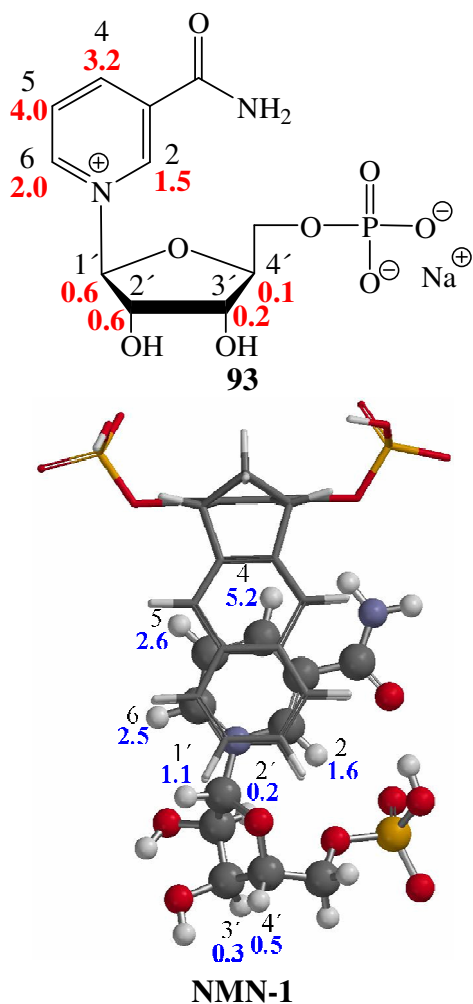
Um die Strukturen der Komplexe zwischen den Nucleotiden AMP (**66**) und NMN (**93**) mit der Phosphatklammer **9j** aufzuklären, wurden analog zu den Substraten NMNA (**82**) und NAD<sup>+</sup> (**83**) zur Ermittlung möglicher Komplexkonformere Monte-Carlo-Simulationen (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> durchgeführt. Für die hieraus erhaltene Minimumstruktur wurden mit quantenchemischen Rechnungen an der Universität Tübingen die maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\max, \text{calc}}$ ) berechnet und mit den experimentell ermittelten  $\Delta\delta_{\max}$ -Werten verglichen. Zusätzlich wurden auf Basis der Minimumstruktur zwei weitere Komplexkonformere mit einer *syn,anti*-Anordnung der Phosphatsubstituenten generiert und hierfür ebenfalls die  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte berechnet. In Tabelle 2.19 und Tabelle 2.22 ist der Vergleich der experimentell ermittelten und der berechneten <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen von freiem NMN (**93**) und AMP (**66**) gezeigt. Der Vergleich der experimentellen und berechneten Komplex-induzierten <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen der Gastsignale in den NMN- und AMP-Komplexen mit den Klammern **9j** und **9g** zeigen Tabelle 2.20 und Tabelle 2.21 sowie Tabelle 2.23 und Tabelle 2.24.

**Tabelle 2.19** Vergleich zwischen den experimentellen und den mit quantenchemischen Methoden (GIAO-HF/SVP) berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\delta_0$  und  $\delta_{0,\text{calc}}$ ) [ppm] des Substrates NMN (**93**).

Proton	$\delta_0$ (im Phosphatpuffer)	$\delta_{0,\text{calc}}$
2-H	9.6	10.5
4-H	9.0	9.0
5-H	8.3	8.0
6-H	9.3	9.3
1'-H	6.2	5.6
2'-H	4.7	4.4
3'-H	4.5	4.0
4'-H	4.6	3.7

Die für freies **93** berechneten Werte der  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen zeigen eine gute Übereinstimmung mit den experimentell bestimmten Werten. Lediglich für die Protonen 2-H und 4'-H werden größere Abweichungen gefunden (vgl. Tabelle 2.19).

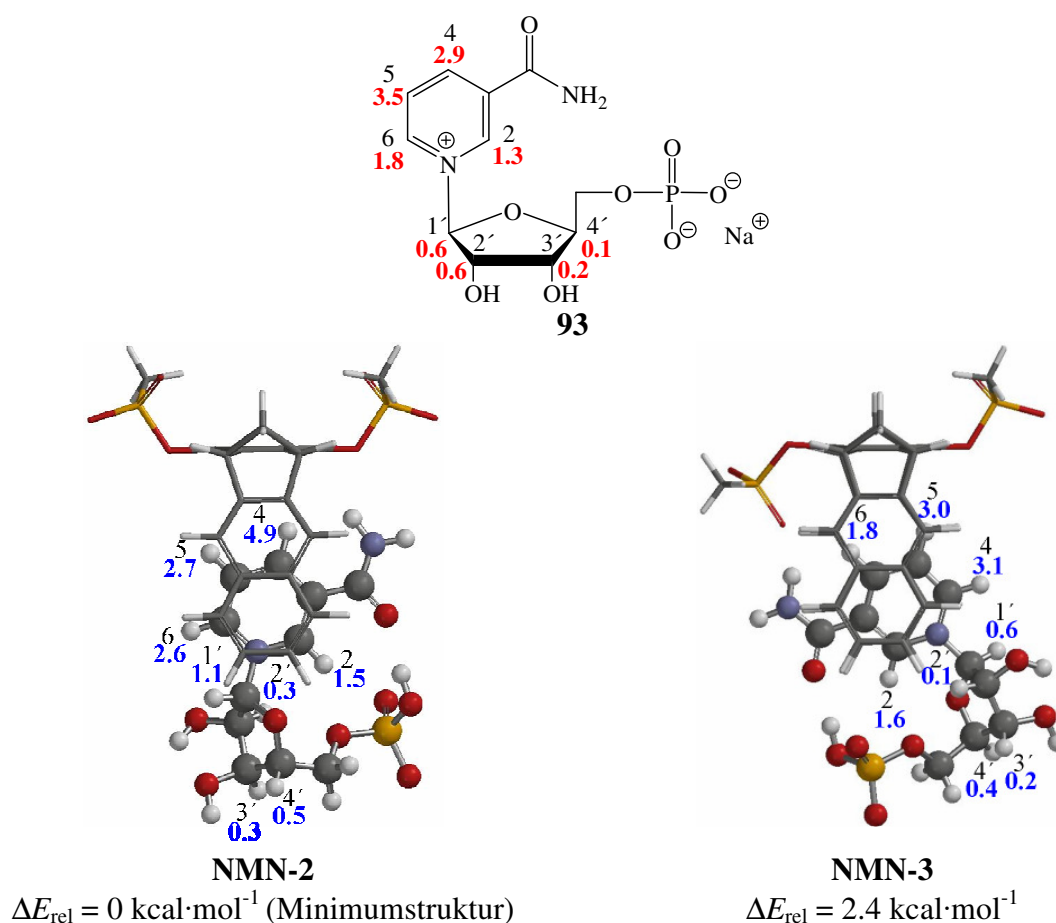
**Tabelle 2.20** Vergleich der **experimentell** ermittelten (**93@9j** im Puffer) und der **berechneten** maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der NMN-Gastsignale für die Komplexstruktur NMN-1.



$\Delta E_{\text{rel}} = 0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$  (Minimumstruktur)

Für den NMN-Komplex der Klammer **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ) wurden drei Strukturen berechnet. In diesem Fall stimmen nur die berechneten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte für die in Tabelle 2.20 gezeigte Struktur mäßig gut mit den experimentellen Werten überein. Besonders groß ist die Abweichung für das Proton 4-H (2.0 ppm)

**Tabelle 2.21** Vergleich der **experimentell** ermittelten (**93@9g** im Puffer) und der **berechneten** maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der NMN-Gastsignale für die Komplexstrukturen **NMN-2** und **NMN-3**.



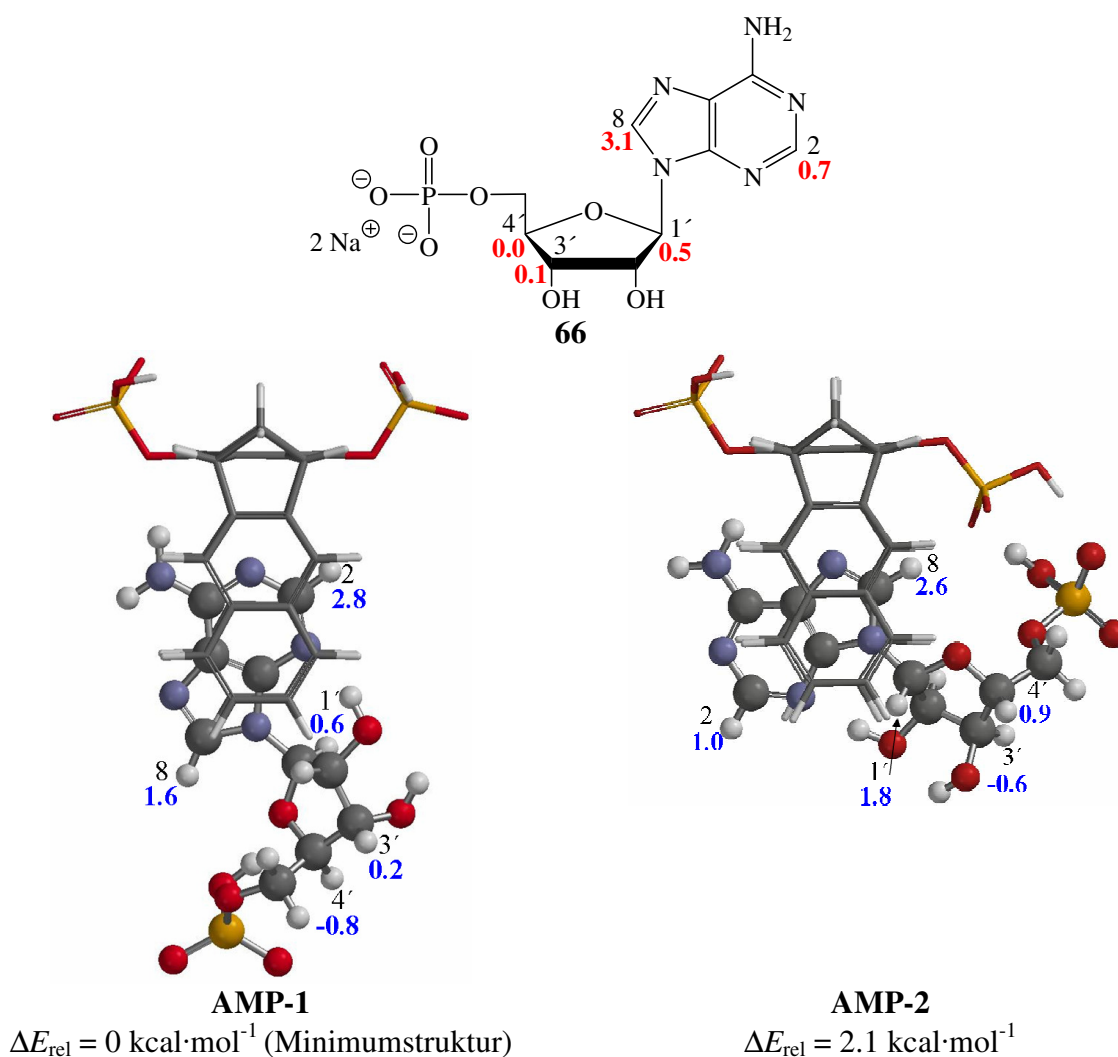
Im Fall des NMR-Komplexes der Phosphonatklammer **93@9g** ist die Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentellen Werten bei der Struktur **NMN-3** am besten.

**Tabelle 2.22** Vergleich zwischen den experimentellen und den mit quantenchemischen Methoden (GIAO-HF/SVP) berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\delta_0$  und  $\delta_{0,\text{calc}}$ ) [ppm] des Substrates AMP (**66**).

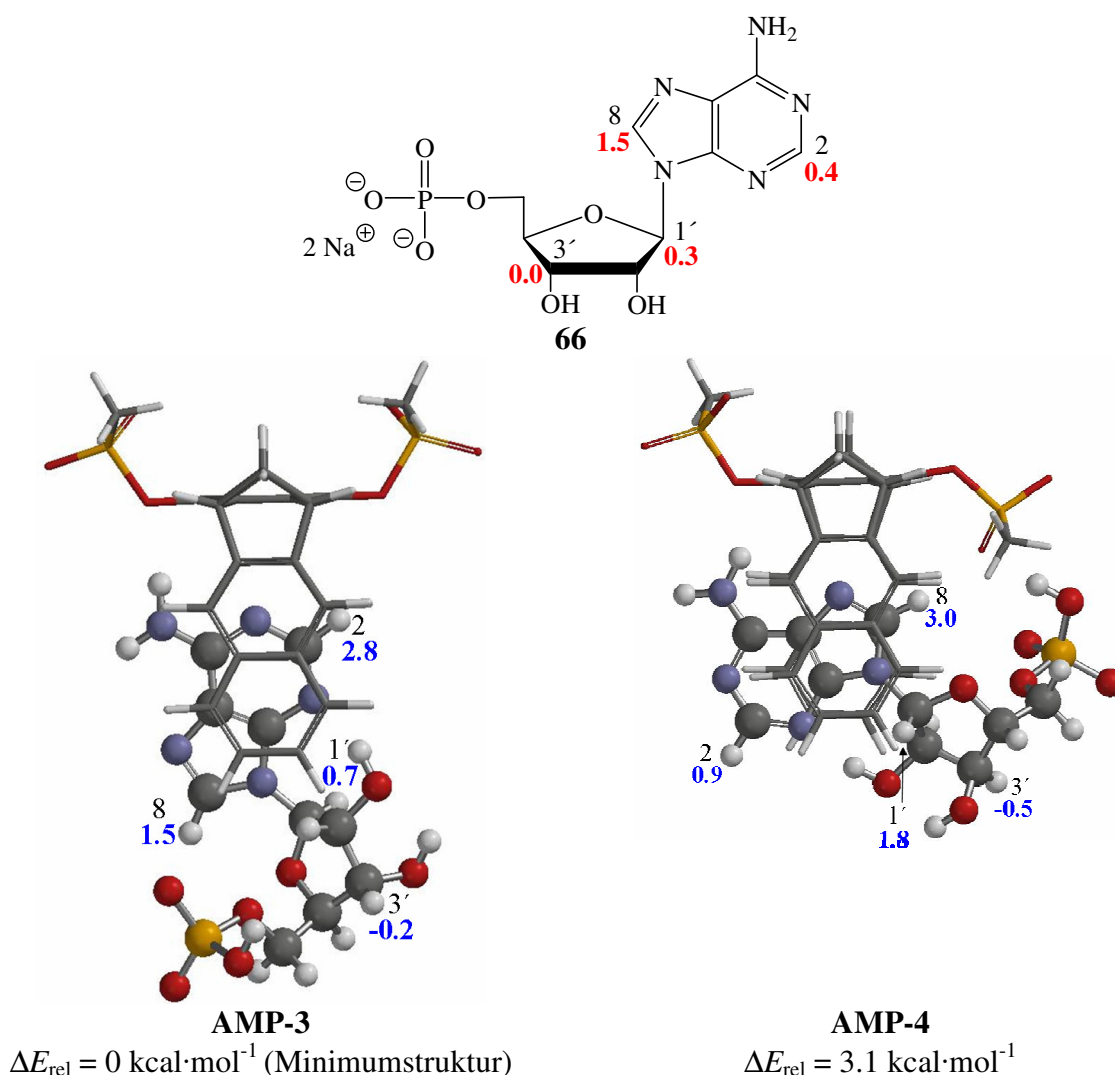
Proton	$\delta_0$ (im Phosphatpuffer)	$\delta_{0,\text{calc}}$
2-H	8.6	8.1
8-H	8.3	8.9
1'-H	6.1	5.5
2'-H	-	3.0
3'-H	4.5	2.9
4'-H	4.4	4.2

Die Übereinstimmung der experimentell bestimmten und mit quantenchemischen Methoden berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen des freien Substrates **66** ( $\delta_0$  und  $\delta_{0,\text{calc}}$ ) ist abgesehen von Proton 3'-H (1.6 ppm Abweichung) gut.

**Tabelle 2.23** Vergleich der **experimentell** ermittelten (**66@9j** im Puffer) und der **berechneten** maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der AMP-Gastsignale für die Komplexstrukturen **AMP-1** und **AMP-2**.



**Tabelle 2.24** Vergleich der **experimentell** ermittelten (**66@9g** im Puffer) und der **berechneten** maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der AMP-Gastsignale für die Komplexstrukturen **AMP-3** und **AMP-4**.



Alle aus den aus der Monte-Carlo-Konformerensuchen berechneten Minimumstrukturen der Komplexe zwischen NMN (**93**) oder AMP (**66**) mit der Phosphat- oder Phosphonat-substituierten Klammer **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$  bzw.  $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) (**NMN-1**, **NMN-2**, **AMP-1**, **AMP-3**) sowie die Struktur des AMP-Komplexkonformers **66@9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$  **AMP-4**) liefern nur mäßig gute Übereinstimmungen zwischen experimentell ermittelten und berechneten maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen. Für die Nicotinamid- bzw. Adeninprotonen der NMN- bzw. AMP-Komplexe werden im Mittel zu hohe  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte berechnet. Für das Konformer des AMP-Komplexes mit der Phosphatklammer **AMP-2** sowie für das Konformer des NMN-Komplexes mit der

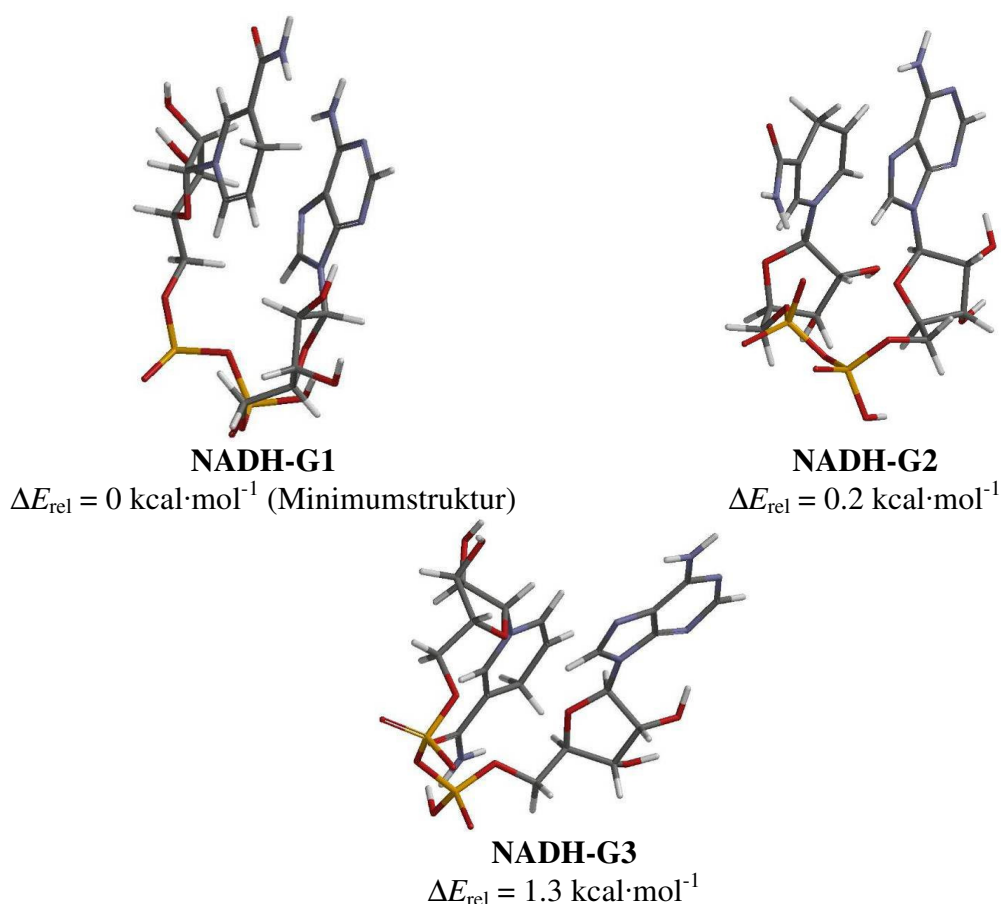


Phosphonatklammer **NMN-3** werden dagegen gute Übereinstimmungen innerhalb von 0.4 bzw. 0.5 ppm gefunden. Die Konformere **AMP-2** und **NMN-3** liefern vermutlich einen gewissen Beitrag zur Struktur der Komplexe zwischen AMP (**66**) und der Phosphatklammer **9j** bzw. zwischen NMN (**93**) und der Phosphonatklammer **9g** im Phosphatpuffer. Wie oben bereits diskutiert, besteht ebenso die Möglichkeit, dass sich die experimentellen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte durch Signalmittelung aus zwei oder mehreren Konformeren ergeben.

### 2.7.4.3.6 Modellierung der Komplexstrukturen von NADH (92) mit den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern 9 ( $R = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ und $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) sowie quantenchemische Berechnung der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem NADH (92)

Zur Modellierung der Komplexe **92@9j** und **92@9g** diente auch hier der Vergleich der aus der  $^1\text{H}$ -NMR-Titration ermittelten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte mit den mittels quantenchemischer Methoden (GIAO-HF/SVP) berechneten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten. Da NADH (**92**) wie auch  $\text{NAD}^+$  (**83**) ein relativ großes Substrat ist, welches eine entsprechend große konformative Flexibilität besitzt, wurden auch für das freie Substrat **92** drei verschiedene Konformere berücksichtigt. Diese Konformere sind in Abbildung 2.78 gezeigt.

### 2.7.4.3.7 Berechnung der Strukturen von freiem NADH (92)



**Abbildung 2.78** Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$ , 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltenen Strukturen von NADH (**92**).

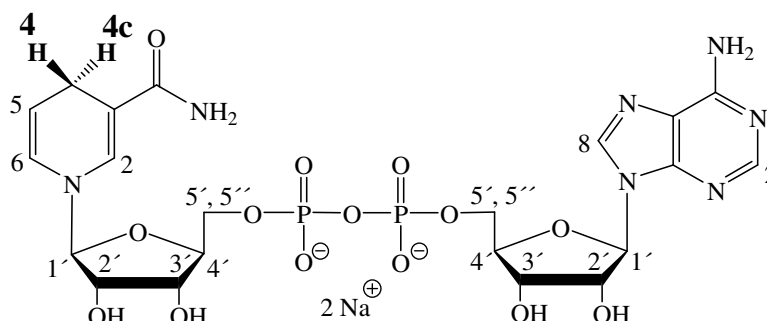
### 2.7.4.3.7.1 Ab initio Berechnungen der chemischen $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Protonensignale von freiem NADH

Der Vergleich zwischen den experimentellen ( $\delta_0$ ) und den für die Konformere **NADH-G1**, **NADH-G2** und **NADH-G3** (vgl. Abbildung 2.78) mit quantenchemischen Methoden (GIAO-HF/SVP) berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\delta_{0,\text{calc}}$ ) von **92** zeigt Tabelle 2.25.

**Tabelle 2.25** Vergleich zwischen den experimentellen und den für die Konformere **NADH-G1**, **NADH-G2** und **NADH-G3** (vgl. Abbildung 2.78) mit quantenchemischen Methoden (GIAO-HF/SVP) berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\delta_0$  und  $\delta_{0,\text{calc}}$ ) [ppm] von **92**.

Proton	$\delta_0$ ( <b>92</b> im Phosphatpuffer)	$\delta_{0,\text{calc}}$ ( <b>NADH-G1</b> )	$\delta_{0,\text{calc}}$ ( <b>NADH-G2</b> )	$\delta_{0,\text{calc}}$ ( <b>NADH-G3</b> )
N2-H	6.9	7.4	7.9	8.6
N4c-H*	2.7/ 2.8	1.4	2.3	2.7
N4-H*		2.0	1.2	2.5
N5-H	-	4.3	3.7	5.0
N6-H	-	5.8	6.0	6.3
N1'-H	6.0	3.7	4.0	3.7
N2'-H	-	3.5	4.3	3.2
N3'-H	-	4.0	3.3	3.1
A2-H	8.5	8.2	8.0	8.2
A8-H	8.2	8.3	8.6	8.6
A1'-H	6.1	5.6	5.8	5.5
A2'-H	4.7	3.0	2.9	3.0
A3'-H	4.5	3.1	2.7	3.0

\* Unterscheidung der Protonen N4c-H und N4-H:



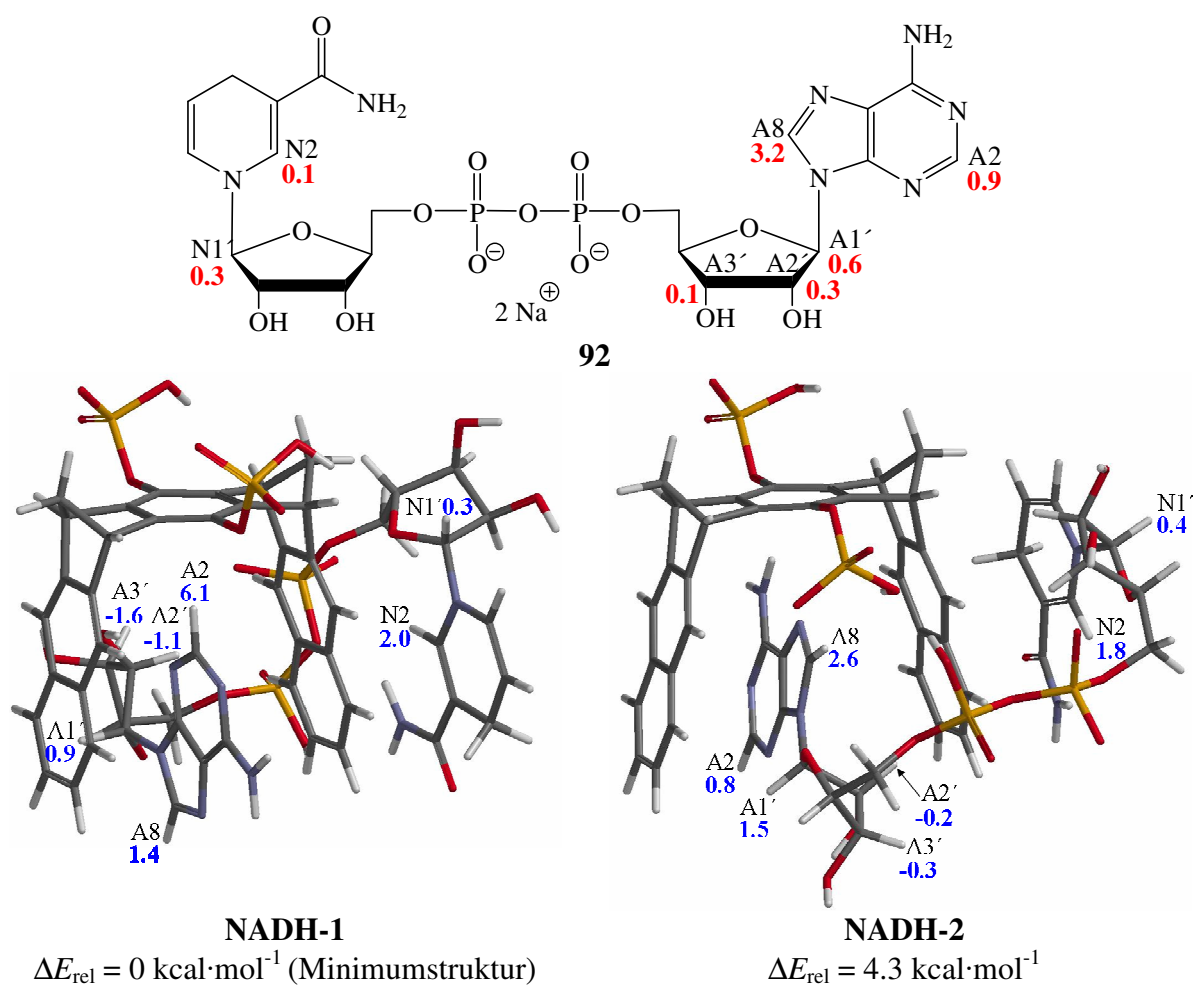
Die für die Konformere des freien NADH (**92**) berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\delta_{0,\text{calc}}$ ) zeigen eine gute Übereinstimmung des Protons N2-H der Dihydronicotinamideinheit und der Protonen A2-H und A8-H der Adenineinheit (innerhalb von 0.5 ppm). Hingegen

werden für die Riboseprotonen N1'-H, A2'-H und A3'-H sehr große Abweichungen von bis zu 2.3 ppm gefunden. Die beste Übereinstimmung zwischen experimentellen und berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen liefert das Konformer **NADH-G1**. Daher werden zur Berechnung der Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max,calc}}$ ) die berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen ( $\delta_{0,\text{calc}}$ ) des Konformers **NADH-G1** zugrunde gelegt.

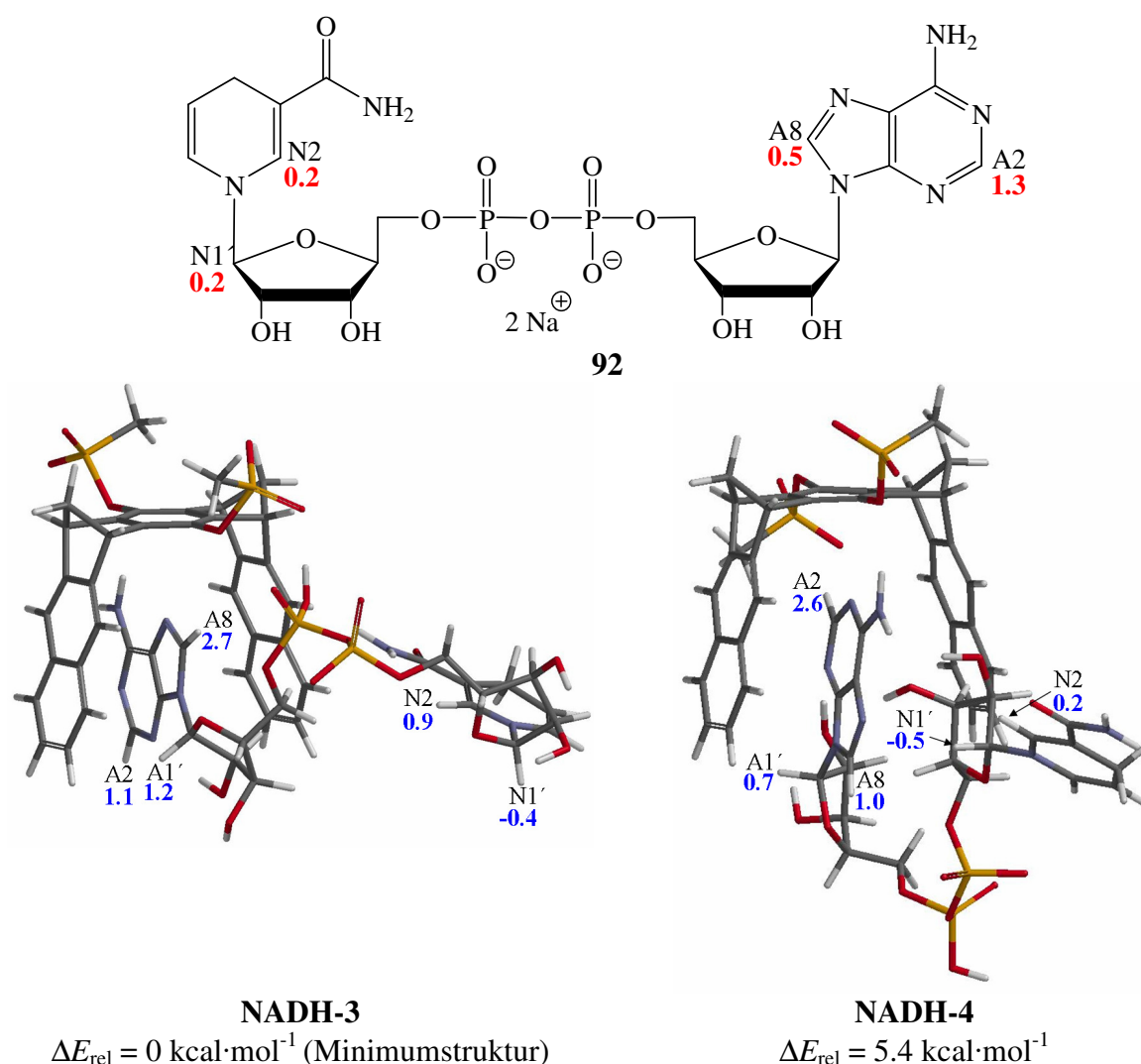
#### 2.7.4.3.7.2 Berechnung der Komplexstrukturen von NADH (92) mit den molekularen Klammern 9 ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ und $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ )

Die aus der  $^1\text{H}$ -NMR-Titration erhaltenen maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) verdeutlichen, dass im Komplex zwischen NADH (**92**) und **9j** die Adenineinheit in der Klammerkavität positioniert ist. Es wurden daher im Folgenden die  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte ausschließlich von Komplexkonformeren berechnet, in denen die Adenineinheit von **92** in der Klammerkavität positioniert ist. Neben den aus der Monte-Carlo-Konformerensuche erhaltenen Minimumstrukturen der Komplexe zwischen **92** und **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$  und  $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) (**NADH-1** und **NADH-3**) wurden analog zu den Komplexen mit NMNA (**82**) und  $\text{NAD}^+$  (**83**) auch Konformere berechnet, in denen eine *syn,anti*-Anordnung der Phosphat- bzw. Phosphonatsubstituenten vorliegt (vgl. Kapitel 2.7.4.2.1.4). Nachfolgend werden die experimentellen mit den berechneten Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der NADH-Protonen im Komplex mit den Klammern **9j** und **9g** für die aus den Monte-Carlo-Konformerensuchen erhaltenen Minimumstrukturen sowie den berechneten Konformeren diskutiert, welche eine gute Übereinstimmung zwischen experimentell ermittelten und berechneten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten zeigen.

**Tabelle 2.26** Vergleich der **experimentell** ermittelten (**92@9j** im Puffer) und der **berechneten** maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der NADH-Gastsignale für die Komplexstrukturen **NADH-1** und **NADH-2**.



**Tabelle 2.27** Vergleich der **experimentell** ermittelten (**92@9g** im Puffer) und der **berechneten** maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der NADH-Gastsignale für die Komplexstrukturen **NADH-3** und **NADH-4**.



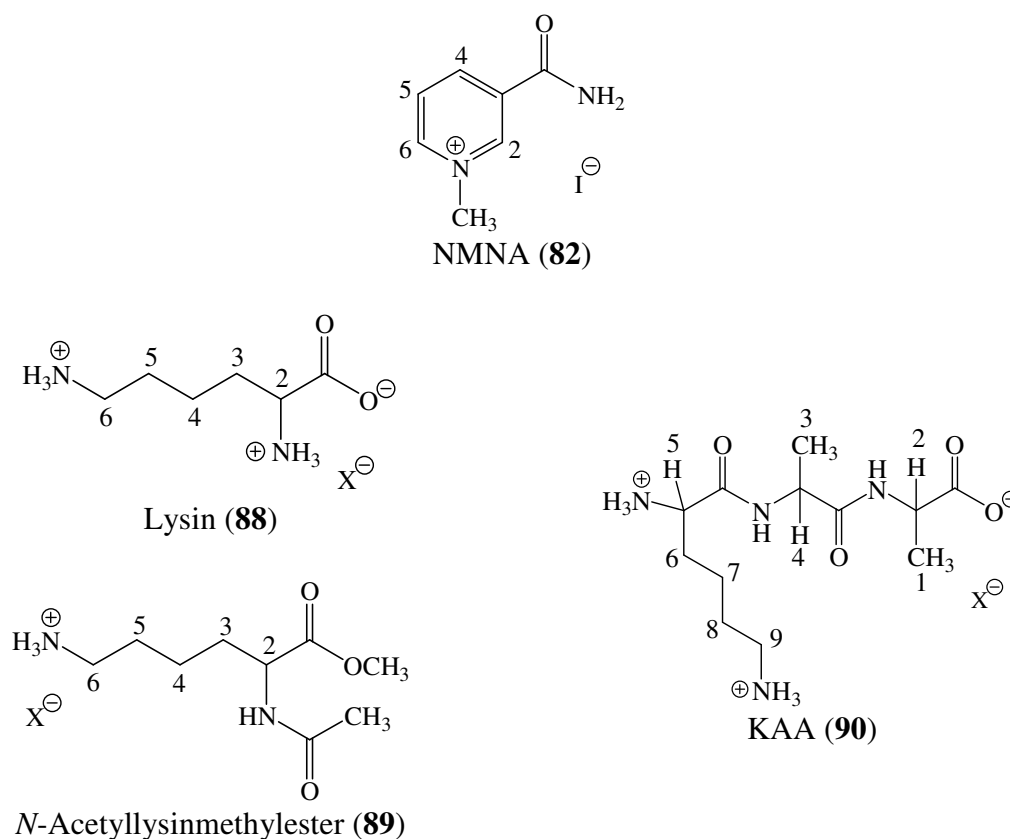
Die aus den aus der Monte-Carlo-Konformerensuchen berechneten Minimumstrukturen der Komplexe zwischen NADH (**93**) mit der Phosphat- oder Phosphonat-substituierten Klammer **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$  bzw.  $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) (**NADH-1** und **NADH-3**) liefern nur mäßig gute Übereinstimmungen zwischen experimentell ermittelten und berechneten maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen. Für die Nicotinamid- bzw. Adeninprotonen der NADH-Komplexe werden im Mittel zu hohe  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte berechnet.

Für die Konformere **NADH-2** und **NADH-4** der NADH-Komplexe mit den Klammern **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$  bzw.  $\text{OP}(\text{CH}_3)\text{O}_2^-$ ) wird dagegen eine gute Übereinstimmung zwischen experimentell ermittelten und berechneten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten gefunden. Lediglich für das Proton

A2-H des Konformers **NADH-4** wird eine größere Abweichung von 1.3 ppm gefunden. Aus den guten Übereinstimmungen bei den Adeninprotonen kann gefolgert werden, dass die Adenineinheit von NADH (**92**) im Komplex mit der Klammer **9j** bzw. **9g** sicherlich sehr ähnlich positioniert ist wie in dem Monte-Carlo-Komplexbenutzer **NADH-2** bzw. **NADH-4**. Für das Proton N2-H der Dihyronicotinamideinheit wird für die Konformere **NADH-1** und **NADH-2** des NADH-Komplex mit der Phosphatklammer ( $R = OP(OH)O_2^-$ ) ein hoher  $\Delta\delta_{\max}$ -Wert von 2.0 bzw. 1.8 ppm errechnet (experimentell: 0.1 ppm). Dieser hohe berechnete  $\Delta\delta_{\max}$ -Wert resultiert aus der Abschirmung des Protons durch den Anisotropieeffekt der Naphthalinseitenwand der Klammer. Dies bekräftigt die aus dem sehr niedrigen  $\Delta\delta_{\max}$ -Wert des Protons N2-H bereits gezogene Schlussfolgerung, dass eine gefaltete Struktur, wie sie in den  $NAD^+$ -Komplexen **83@9j** und **83@9g** in neutraler wässriger und gepufferter Lösung sicherlich vorliegt, in den NADH-Komplexen **92@9j** und **92@9g** keine Rolle spielt. Komplexbenutzer, in denen die Nicotinamideinheit mit der Außenseite der Klammerkavität nicht wechselwirkt, konnte aus der Monte-Carlo-Konformerensuche nur für den Komplex mit der Phosphonatklammer **9** ( $R = OP(CH_3)O_2^-$ ) erhalten werden (s. **NADH-3** und **NADH-4** in Tabelle 2.27).

Eine Übersicht aller Vergleiche zwischen experimentellen und berechneten Komplex-induzierten  $^1H$ -NMR-Verschiebungen der Komplexe von  $NAD^+$  (**83**), NMN (**93**), AMP (**66**) und NADH (**92**) mit den molekularen Klammern **9j** und **9g** befindet sich auf einer CD-ROM, welche dieser Arbeit beiliegt. Die Daten sollen in Kürze veröffentlicht werden.<sup>[124]</sup>

## 2.7.5 Supramolekulare Eigenschaften der Phosphat-substituierten Pinzette 7j



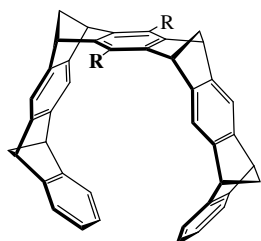
**Abbildung 2.79** Strukturen der Substratmoleküle, die mit der Phosphatpinzette **7j** und der Phosphonatpinzette **7g** im Phosphatpuffer Rezeptor-Substrat-Komplexe bilden.

X<sup>-</sup>: im Phosphatpuffer hauptsächlich HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>

Wie eingangs schon erwähnt, sind die molekularen Pinzetten des Typs **7** gegenüber elektronenarmen, aliphatischen Verbindungen selektiv. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Phosphonat-substituierte Pinzette **7g** besonders mit dem Lysinderivat AcLysOMe (**89**) sowie mit Lysin und Arginin enthaltenden Oligopeptiden stabile Komplexe bilden.<sup>[85]</sup> Es wird daher erwartet, dass auch die Phosphatpinzette **7j** stabile Komplexe mit Lysin (**88**) sowie dessen geschütztem Derivat **89** und auch mit Oligopeptiden wie KAA (**90**) bilden. (vgl. Abbildung 2.79) Die sterisch anspruchsvolleren aromatischen Substrate NMNA (**82**) und NAD<sup>+</sup> (**83**) sollten durch **7j** allenfalls schwach gebunden werden. Zur Untersuchung der Wechselwirkung der Phosphatpinzette **7j** mit den oben genannten Substraten wurden <sup>1</sup>H-NMR-Titrationsexperimente durchgeführt. Die hieraus erhaltenen Daten sind zum Vergleich mit den Daten der Komplexe der Phosphonatpinzette **7g** in Tabelle 2.28 zusammengefasst. Außerdem sind die Assoziationskonstanten und Δδ<sub>max</sub>-Werte für die Komplexe der Substrate Lysin (**88**) und AcLysOMe (**89**) mit den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern **9j** und **9g** mit aufgeführt.

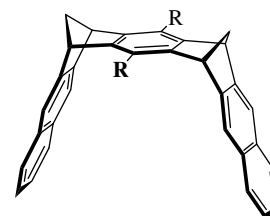


**Tabelle 2.28** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte  $^1H$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der bezeichneten Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe der molekularen Pinzetten a) **7j** ( $R = OPO_3^{2-} 2Li^+$ ) und b) **7g** ( $R = OP(CH_3)O_2^- Li^+$ ) und der molekularen Klammern c) **9j** und d) **9g** in gepufferter wässriger Lösung bei 25 °C. Die Bestimmung der Daten erfolgte durch eine  $^1H$ -NMR-Verdünnungstitration (vgl. Kapitel 2.7.1)



a)  $R = OPO_3^{2-} 2Li^+$ : **7j**<sup>a)</sup>

b)  $R = OP(CH_3)O_2^- Li^+$ : **7g**<sup>b)</sup>



c)  $R = OPO_3^{2-} 2Li^+$ : **9j**<sup>a)</sup>

d)  $R = OP(CH_3)O_2^- Li^+$ : **9g**<sup>c)</sup>

	$K_a$	$\Delta G$	2-H	3-H	$\Delta\delta_{max}$		
					4-H	5-H	6-H
 <b>Lysin (88)</b>	a) 25000	- 5.99	0.24	0.76	-	4.47	4.51
	b) 1400	- 4.29	0.23	0.84	-	-	-
	c) 210 <sup>d)</sup>	- 3.16	0.12	0.55	0.34/0.38	0.24	0.60
	d) 110 <sup>d)</sup>	- 2.77	0.03	0.12	0.05	-	0.13
 <b>AcLysOMe (89)</b>	a) 58400	- 6.49	0.51	-	-	-	3.91
	b) 4400	- 4.96	0.57	-	-	1.57/1.45	-
	c) 560 <sup>d)</sup>	- 3.74	1.18	1.66/1.73	1.43/1.56	1.13	0.81
	d) 160 <sup>d)</sup>	- 3.01	0.75	-	-	-	0.48
	$K_a$	$\Delta G$	5-H	6-H	7-H	8-H	9-H/9'-H
 <b>KAA (90)</b>	a) 90800	- 6.75	0.20	1.09	2.28	3.22	5.82/5.92
	b) 1200	- 4.19	0.29	-	-	-	1.03

X<sup>-</sup>: im Phosphatpuffer hauptsächlich  $HPO_4^{2-}$

a) diese Arbeit

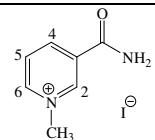
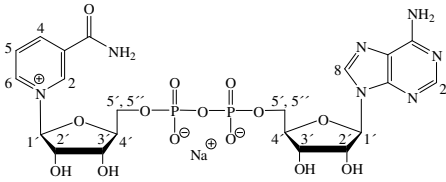
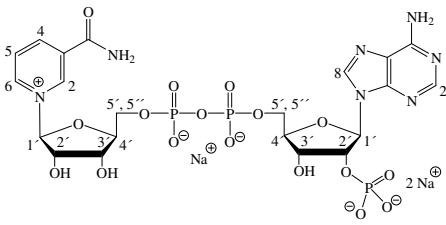
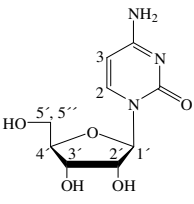
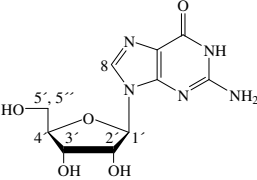
b) [85]

c) [78]

d)  $^1H$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration

k. A. b.: keine Assoziation beobachtet

**Tabelle 2.29** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte  $^1H$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der bezeichneten Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe der molekularen Pinzetten a) **7j** ( $R = OPO_3^{2-} 2Li^+$ ) und b) **7g** ( $R = OP(CH_3)O_2^- Li^+$ ) in gepufferter wässriger Lösung bei 25 °C. Die Bestimmung der Daten erfolgte durch eine  $^1H$ -NMR-Verdünnungstitration (vgl. Kapitel 2.7.1)

Substratmolekül	$K_a$	$\Delta G$	2-H	4-H	$\Delta\delta_{max}$		
					5-H	6-H	CH <sub>3</sub> -H
 NMNA ( <b>82</b> )	a) $560 \pm 10^a$ b) $1780 \pm 270^b$	- 3.74 - 4.43	3.03 1.87	1.06 0.55	2.55 1.00	4.05 2.66	3.06 2.58
 NAD <sup>+</sup> ( <b>83</b> )				a) k. A. b. b) k. A. b.			
 NADP <sup>+</sup> ( <b>100</b> )				a) k. A. b. b) n. u.			
 Cytidin ( <b>76</b> )				a) k. A. b. b) n. u.			
 Guanosin ( <b>72</b> )				a) k. A. b. b) n. u.			

a)  $^1H$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration

b)  $D_2O$ <sup>[81]</sup>

n. u.: nicht untersucht

k. A. b.: keine Assoziation beobachtet

Wie in Tabelle 2.28 gezeigt, bildet die Phosphatpinzette **7j** stabile Komplexe mit der Aminosäure Lysin (**88**), deren geschütztem Derivat **89**, sowie dem Tripeptid **90** ( $K_a = 25000$ ,  $58400$  und  $90800 \text{ M}^{-1}$ ), welche stabiler sind als die entsprechenden Komplexe mit der Phosphonatpinzette **7g** ( $K_a = 1400$ ,  $4400$  und  $1200 \text{ M}^{-1}$ ). Die Phosphat- und Phosphonat-substituierten molekularen Klammern **9j** und **9g** binden die Aminosäure Lysin (**88**) sehr schwach ( $K_a = 210$  und  $110 \text{ M}^{-1}$ ). Die kleinen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Lysinprotonen in den Komplexen mit den Klammern **9j** und **9g** (maximal  $0.6 \text{ ppm}$ ) legen nahe, dass das Substrat gar nicht in der Klammerkavität eingeschlossen wird. Das geschützte Lysinderivat AcLysOMe (**89**) bildet hingegen einen – wenn auch schwachen – Einschlusskomplex mit den Klammern **9j** und **9g** ( $K_a = 560$  und  $160 \text{ M}^{-1}$ ), was aus den gegenüber den Lysin-Komplexen deutlich größeren  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der AcLysOMe-Protonen (bis  $1.7 \text{ ppm}$ ) geschlossen werden kann. NMNA (**82**) bildet mit **7j** einen Komplex mit moderater Stabilität ( $K_a = 560 \text{ M}^{-1}$ ), während die Klammer **9j** mit **82** einen sehr stabilen Komplex ausbildet ( $K_a = 33800 \text{ M}^{-1}$ ). Die Nucleotide Cytidin (**76**), Guanosin (**72**) und der Enzym-Cofaktor  $\text{NAD}^+$  (**83**) werden durch **7j** nicht nachweisbar gebunden.

Die gefundenen Komplexbildungsdaten korrelieren mit der in früheren Arbeiten<sup>[65, 66]</sup> gefundenen Selektivität der Pinzette des Typs **7** gegenüber sterisch weniger anspruchsvollen, aliphatischen Verbindungen. Dass NMNA (**82**) durch **7j** allenfalls schwach gebunden wird, hat sicherlich sterische Gründe. Aus demselben Grund werden die Nucleotide Cytidin (**76**), Guanosin (**72**) und  $\text{NAD}^+$  (**83**) durch die Phosphatpinzette **7j** nicht nachweisbar gebunden.

Dass Lysin (**88**) durch die Pinzette **7j** etwa um den Faktor 2 weniger stark gebunden wird als die geschützte Verbindung AcLysOMe (**89**) liegt vermutlich daran, dass die freie Carboxylgruppe in **88** im Phosphatpuffer deprotoniert vorliegt, wodurch repulsive Coulomb-Wechselwirkungen mit den negativ geladenen Phosphatsubstituenten der Pinzette **7j** auftreten, die den Komplex destabilisieren. Aus demselben Grund bilden die Klammern **9j** und **9g** mit AcLysOMe (**89**) einen stabileren Komplex als mit Lysin (**88**). Das Tripeptid KAA (**90**) bildet mit der Phosphatpinzette **7j** einen stabileren Komplex als **88** und **89**, weil vermutlich die Dialanyleinheit in **90** spezifische Wechselwirkungen mit den Phosphatsubstituenten der Pinzette **7j** ausbildet.

Die Pinzetten **7j** und **7g** unterscheiden sich hinsichtlich der Bindung der untersuchten Substrate **88**, **89** und **90** im Phosphatpuffer beachtlich. Wie bereits erwähnt, werden die Verbindungen **88**, **89** und **90** durch **7j** deutlich besser gebunden als durch **7g**. Der Komplex zwischen **90** und **7j** ist sogar um den Faktor 76 stabiler als mit **7g**. Interessant ist, dass **7g** das Tripeptid **90** in etwa gleichermaßen effektiv bindet, wie **88** ( $K_a = 1200$  und  $1400 \text{ M}^{-1}$ ),

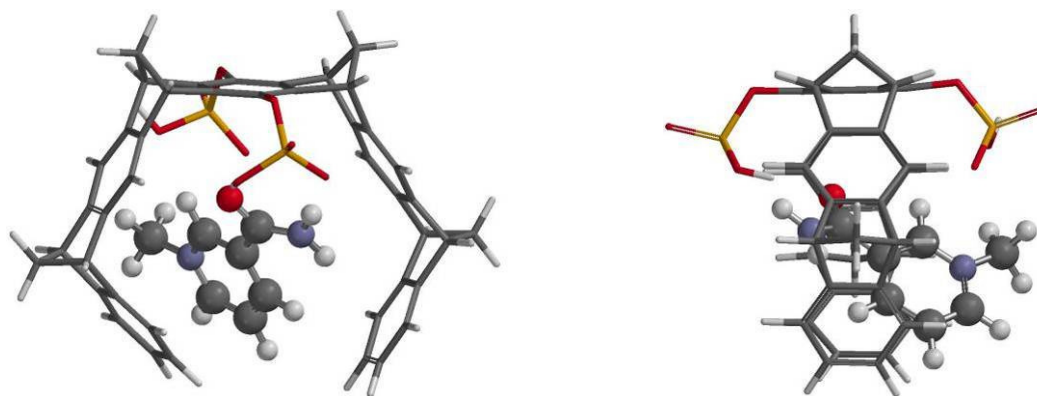
während die Phosphatpinzette **7j** **90** um den Faktor 3.6 stärker bindet als **88**. Ein Grund für die sehr viel schwächeren Rezeptoreigenschaften der Phosphonatpinzette **7g** kann die gegenüber der Phosphatpinzette **7j** stärkere Eigenassoziation durch Dimerisierung sein ( $K_{\text{dim}} = 350$  gegenüber  $60 \text{ M}^{-1}$ ). Die sehr gravierenden Unterschiede in den Komplexierungsdaten können jedoch nicht allein hiermit erklärt werden.

#### 2.7.5.1 Strukturen der Komplexe der Substrate NMNA (**82**), Lysin (**88**), AcLysOMe (**89**) und KAA (**90**) mit der Phosphatpinzette **7j** im Phosphatpuffer

Zur Modellierung der Komplexe der Substrate NMNA (**82**), Lysin (**88**), AcLysOMe (**89**) und KAA (**90**) mit der Phosphatpinzette **7j** wurden Monte-Carlo-Konformerensuchen (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup>.

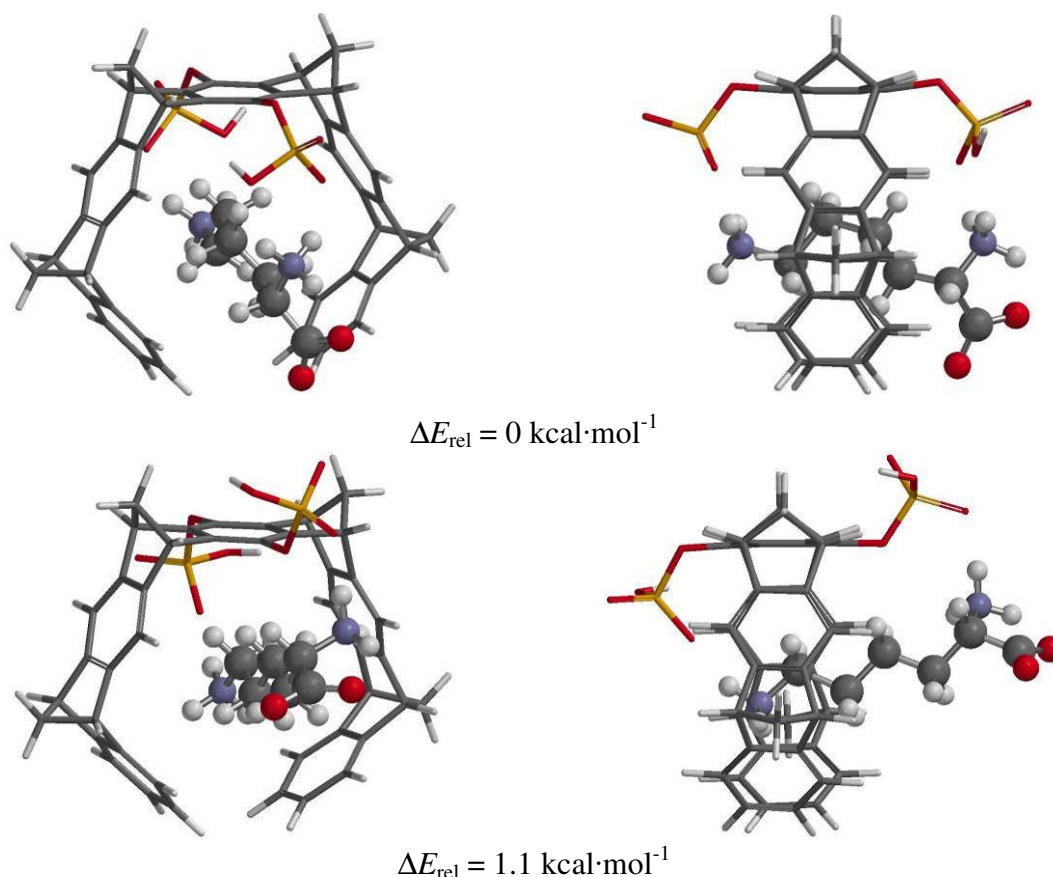
Die sehr großen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte der Protonen 2-H, 6-H und CH<sub>3</sub>-H von **82** im Komplex mit der Phosphatpinzette **7j** (3.03, 4.05 und 3.06 ppm) deuten darauf hin, dass das Pyridinium-Stickstoffatom von **82** in der Pinzettenkavität eingeschlossen wird. Die NMNA-Protonen im Komplex mit der Phosphonatpinzette **7g** in D<sub>2</sub>O sind vergleichbar groß. Auch hier werden die Protonen 2-H, 6-H und CH<sub>3</sub>-H am stärksten beeinflusst ( $\Delta\delta_{\text{max}} = 1.87, 2.66$  und  $2.58$  ppm), woraus geschlossen werden kann, dass sich die Komplexstrukturen sicherlich sehr ähneln.

In der für den Komplex **82**@**7**(R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) durchgeführten Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> konnte jedoch kein Komplexkonformer erfasst werden, bei dem das Pyridinium-Stickstoffatom von **82** in der Pinzettenkavität positioniert ist. Das aus der Monte-Carlo-Rechnung erhaltene energieniedrigste Konformer zeigt Abbildung 2.80.



**Abbildung 2.80** Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltene energieniedrigste Struktur des Komplexes **82@7**(R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) in der Frontansicht (*links*) und in der Seitenansicht (*rechts*)

Die Modellierung der Komplexe der Verbindungen Lysin (**88**), AcLysOMe (**89**) und KAA (**90**) mit der Phosphatpinzette **7j** gestaltete sich erfolgreicher. Die für die Protonen 4-H und 5-H von **88** und **89** im Komplex mit der Phosphatpinzette **7j** experimentell bestimmten besonders großen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte (3.9 - 4.5 ppm, vgl. Tabelle 2.28), legen nahe, dass gerade diese Protonen in der Pinzettenkavität positioniert sind. Die beiden energieniedrigsten Strukturen des Komplexes **88@7**(R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>), welche aus der Monte-Carlo-Konformerensuche erhalten wurden (Abbildung 2.81), liefern daher sicherlich einen großen Beitrag zur Struktur des Komplexes **88@7j** im Phosphatpuffer. Da für die Lysin-Protonen 4-H, 5-H und 6-H im Komplex mit der Phosphonatpinzette **7g** keine experimentellen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte ermittelt werden konnten, kann keine Aussage über die Struktur dieses Komplexes getroffen werden.



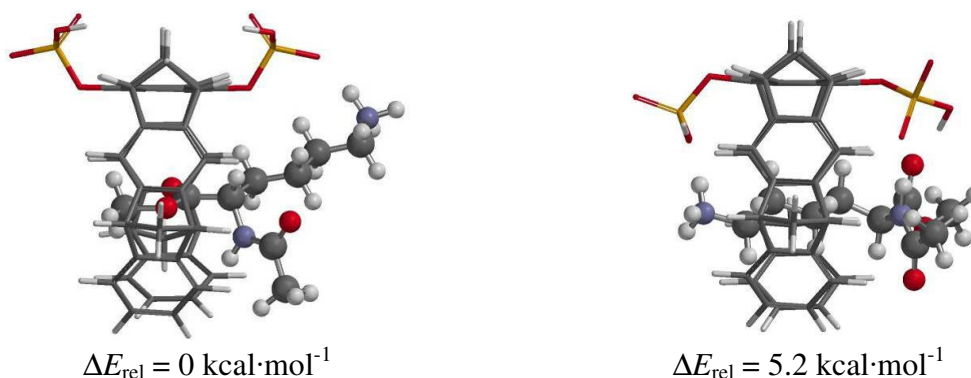
**Abbildung 2.81** Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltenen energieniedrigsten Strukturen des Komplexes **88@7** (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>).

*oben:* Energieminimumstruktur in der Frontansicht (*links*) und in der Seitenansicht (*rechts*)

*unten:* eine um 1.1 kcal·mol<sup>-1</sup> höher liegende Struktur in der Frontansicht (*links*) und in der Seitenansicht (*rechts*)

Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche für den AcLysOMe-Komplex **89@7** (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) erhaltene energieniedrigste Struktur zeigt keine Korrelation zu den experimentell bestimmten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten. Eine um 5.2 kcal·mol<sup>-1</sup> energetisch höher liegende Struktur liefert möglicherweise einen Beitrag zur Gesamtstruktur des Komplexes **89@7j** im Phosphatpuffer (vgl. Abbildung 2.82). Dieses Ergebnis zeigt wieder die Grenzen einfacher Kraftfeldrechnungen auf. Der Vergleich der mit quantenchemischen Methoden berechneten maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) mit den experimentellen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten steht derzeit noch aus.

Da für das AcLysOMe-Proton 6-H im Komplex mit der Phosphonatpinzette **7g** kein  $\Delta\delta_{\max}$ -Wert ermittelt werden konnte, ist eine Aussage über die Struktur dieses Komplexes verglichen mit der Komplexstruktur mit der Phosphatpinzette **7j** nicht möglich.

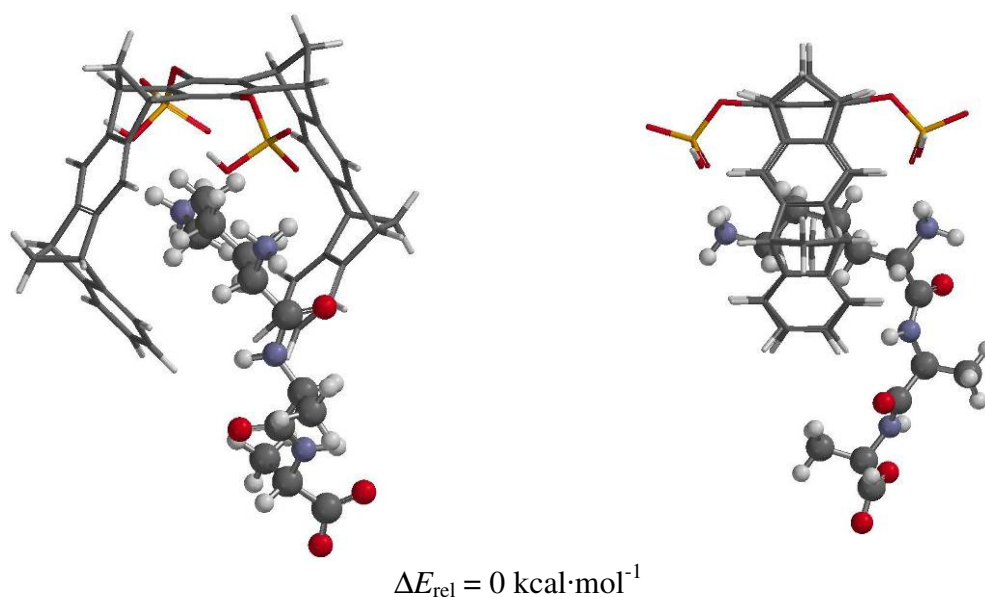


**Abbildung 2.82** Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltenen Strukturen des Komplexes **89@7**(R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>)

*links:* Energieminimumstruktur;

*rechts:* eine um 5.2 kcal·mol<sup>-1</sup> energetisch höher liegende Struktur.

Die sehr großen experimentell bestimmten  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte der Protonen 8-H und 9-H von KAA (**90**) im Komplex mit der Phosphatpinzette legen nahe, dass gerade diese Protonen in der Pinzettenkavität positioniert sind. Tatsächlich bestätigten die energetisch niedrigsten Strukturen, welche aus der Monte-Carlo-Konformerensuche erhalten wurden, diese Vermutung (Abbildung 2.83). Dass für das Proton 9-H im KAA-Komplex mit der Phosphonatpinzette **7g** ein sehr viel kleinerer  $\Delta\delta_{\max}$ -Wert ermittelt wurde als im entsprechenden Komplex mit der Phosphatpinzette **7j** (1.03 gegenüber 5.82/5.92) zeigt, dass die Strukturen dieser beiden Komplexe offenbar unterschiedlich sind.



**Abbildung 2.83** Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltene energieniedrigste Struktur des Komplexes **90@7**(R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) in der Frontansicht (*links*) und in der Seitenansicht (*rechts*).

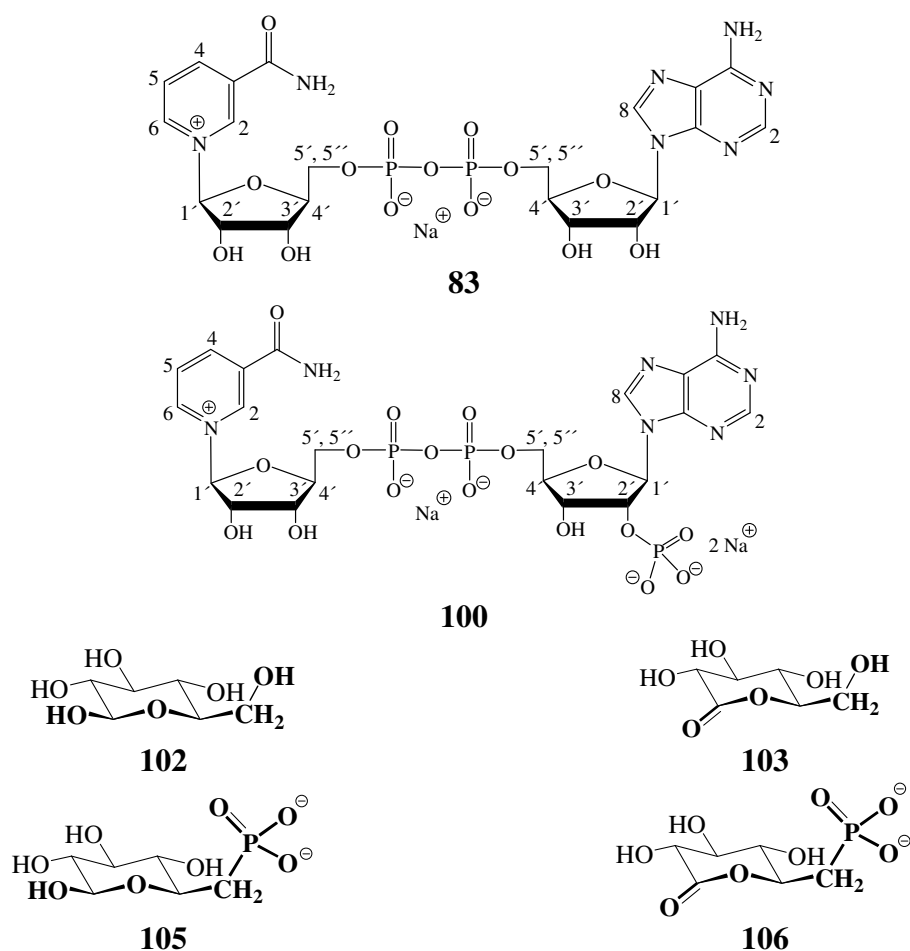
### 2.7.6 Einfluss der Klammern **9j** und **9g** und Pinzetten **7j** und **7g** auf die mittels der Enzyme Glucosedehydrogenase GDH (**101**) und Glucose-6-phosphatdehydrogenase G6PDH (**104**) katalysierte Oxidation von Glucose (**102**) und Glucose-6-phosphat (**105**) mit NAD<sup>+</sup> (**83**) und NADP<sup>+</sup> (**100**) als Enzym-Cofaktoren

Die vorhergehenden Kapitel haben gezeigt, dass die Enzym-Cofaktoren NAD(P)<sup>+</sup> (**83** bzw. **100**) stabile Komplexe mit den Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern **9j** und **9g** in wässriger Lösung ausbilden. **83** und **100** werden durch die Phosphat- und Phosphonat-substituierten Pinzetten **7j** und **7g** im Vergleich dazu nicht nachweisbar gebunden. Dagegen gehen die Aminosäuren, besonders Lysin- und Argininderivate eine relativ starke Bindung zu den Pinzetten **7j** und **7g** ein. Dabei bildet die Phosphat-substituierte Pinzette **7j** wesentlich stabilere Komplexe mit Lysinderivaten als die Phosphonat-substituierte Pinzette **7g**. Es war daher von besonderem Interesse, den Einfluss der Klammern **9j** und **9g** und der Pinzetten **7j** und **7g** auf enzymvermittelte Redoxreaktionen zu untersuchen, bei denen die Cofaktoren NAD<sup>+</sup> (**83**) und NADP<sup>+</sup> (**100**) beteiligt sind. Dies geschah im Rahmen eines



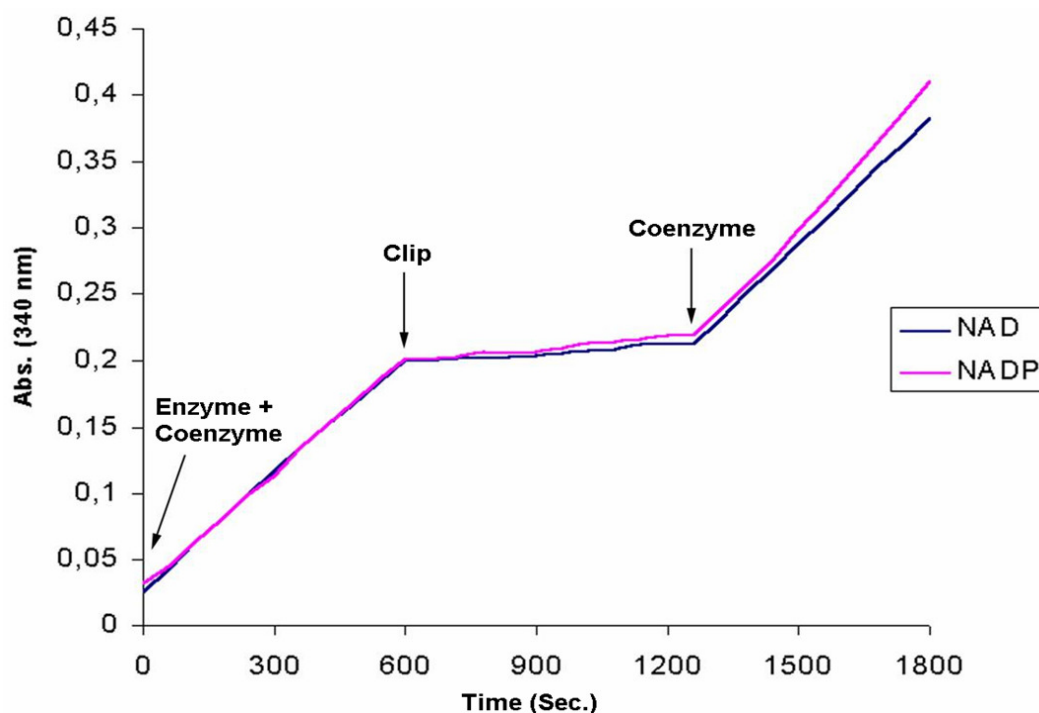
Kooperationsprojektes zwischen den Arbeitsgruppen F.-G. Klärner und T. Schrader von der Universität Duisburg-Essen und H. de Groot und M. Kirsch vom Uniklinikum Essen.

Hierzu wurden zwei durch die Coenzyme  $\text{NAD}^+$  (**83**) und  $\text{NADP}^+$  (**100**) vermittelte enzymatische Dehydrierungsreaktionen untersucht: zum einen die durch das Enzym Glucosedehydrogenase GDH (**101**) katalysierte Oxidation von Glucose (**102**) zu Glucono- $\delta$ -lacton (**103**) und zum anderen die durch das Enzym Glucose-6-phosphatdehydrogenase G6PDH (**104**) katalysierte Oxidation von Glucose-6-phosphat (**105**) zu 6-Phosphoglucono- $\delta$ -lacton (**106**) (die Strukturen sind in Abbildung 2.84 gezeigt). Die kinetischen Studien mit den beiden Enzymen wurden von M. Kirsch durchgeführt und die Fluoreszenz- und Isotherme Microkalorimetrie (ITC)-Messungen in Kooperation mit J. Polkowska, P. Talbiersky und K. Kowski.



**Abbildung 2.84** Strukturen der Cofaktoren  $\text{NAD}^+$  (**83**),  $\text{NADP}^+$  (**100**) der Substrate Glucose (**102**) und Glucose-6-phosphat (**105**) und der Produkte Glucono- $\delta$ -lacton (**103**) und 6-Phosphoglucono- $\delta$ -lacton (**106**).

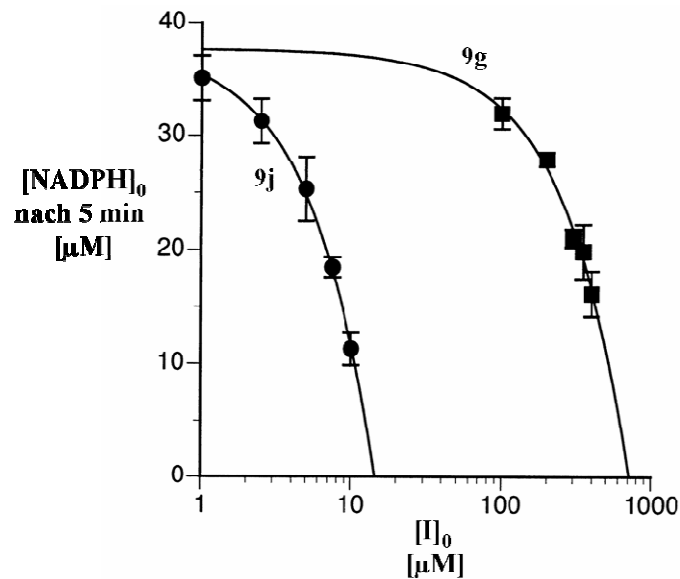
Die Aktivität von Enzymen, die  $\text{NAD(P)}^+$  als Cofaktor nutzen, kann durch Messung der  $\text{NAD(P)H}$ -Freisetzung verfolgt werden. Abbildung 2.85 zeigt die durch UV-Absorption detektierte Freisetzung von NADH bzw. NADPH bei der durch das Enzym Glucosedehydrogenase (**101**) vermittelten Oxidation von Glucose (**102**) in Abhängigkeit der Zeit.



**Abbildung 2.85** Einfluss der Phosphonatklammer **9g** auf die durch das Enzym Glucosedehydrogenase (**101**) vermittelte Oxidation von Glucose (**102**) durch  $\text{NAD}^+$  (**83**) bzw.  $\text{NADP}^+$  (**100**) bei  $37^\circ\text{C}$  und  $\text{pH} = 7.6$ .

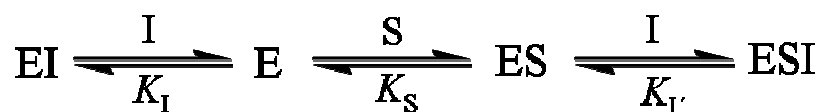
Es zeigt sich, dass die Phosphonatklammer **9g** eine starke Verlangsamung der enzymatischen Oxidation von Glucose (**102**) bewirkt. Außerdem kann die Reaktion durch Zugabe eines Überschusses des Cofaktors  $\text{NAD}^+$  (**83**) bzw.  $\text{NADP}^+$  (**100**) wieder gestartet werden. Das System ist also schaltbar. Auch die Phosphatklammer **9j** erweist sich als Inhibitor der Glucosedehydrogenase (**101**). Ähnliche Ergebnisse werden für die durch Glucose-6-phosphatdehydrogenase G6PDH (**104**) vermittelte Oxidation von Glucose-6-phosphat erhalten. Jedoch wird G6PDH (**104**) durch die molekularen Klammern **9g** und **9j** viel effizienter gehemmt als GDH (**101**).

Die Bestimmung der Inhibitorkonzentration, bei der 50% der Enzymreaktion gestoppt wird ( $\text{IC}_{50}$ ) ist für G6PDH (**104**) in Abbildung 2.86 gezeigt. Hiernach erweist sich **9j** gegenüber **9g** als ein um den Faktor 51 wirksamerer Inhibitor.



**Abbildung 2.86** Abhängigkeit der nach 5 min auftretenden NADPH-Konzentration  $[\text{NADPH}]_0$  von der Inhibitorkonzentration  $[\text{I}]_0$  ( $[\mathbf{9j}]_0$  bzw.  $[\mathbf{9g}]_0$ ) bei der durch das Enzym G6PDH (**104**) vermittelten Oxidation von G6P (**105**) mit  $\text{NADP}^+$  (**100**). Das Diagramm dient zur Ermittlung des  $\text{IC}_{50}$ -Wertes der Klammern **9j** und **9g** ( $[\mathbf{100}]_0 = 200 \mu\text{M}$ ). Die Werte wurden zu  $\text{IC}_{50}(\mathbf{9j}) = 6 \mu\text{M}$  und  $\text{IC}_{50}(\mathbf{9g}) = 350 \mu\text{M}$  bestimmt.

Um diesen gravierenden Unterschied zwischen den strukturell sehr ähnlichen Klammern **9g** und **9j** zu verstehen, sollte zunächst die Frage geklärt werden, welcher Hemmtyp für die starke Verlangsamung der Reaktion verantwortlich ist. Hierzu wurden die experimentellen Daten mit denen der bekannten Hemmtypen verglichen. Die wichtigsten Hemmtypen seien an dem folgenden vereinfachten Schema erklärt:



**Abbildung 2.87** vereinfachtes Schema der Enzyminhibierung

1. kompetitive Hemmung:  $K_I > 0$ ;  $K_I' = 0$

Bei diesem sehr verbreiteten Typ der Enzymhemmung konkurriert der Inhibitor „I“ mit dem Substrat „S“ um das aktive Zentrum des Enzyms „E“. Der Inhibitor besitzt dabei meist strukturelle Ähnlichkeit mit dem Substrat.

2. unkompetitive Hemmung:  $K_I = 0$ ;  $K_I' > 0$

Der Inhibitor bindet ausschließlich an den Enzym-Substrat-Komplex „ES“. Dieser sehr selten vorkommende Hemmtyp ist vor allem für Enzyme mit mehreren Substraten wichtig.

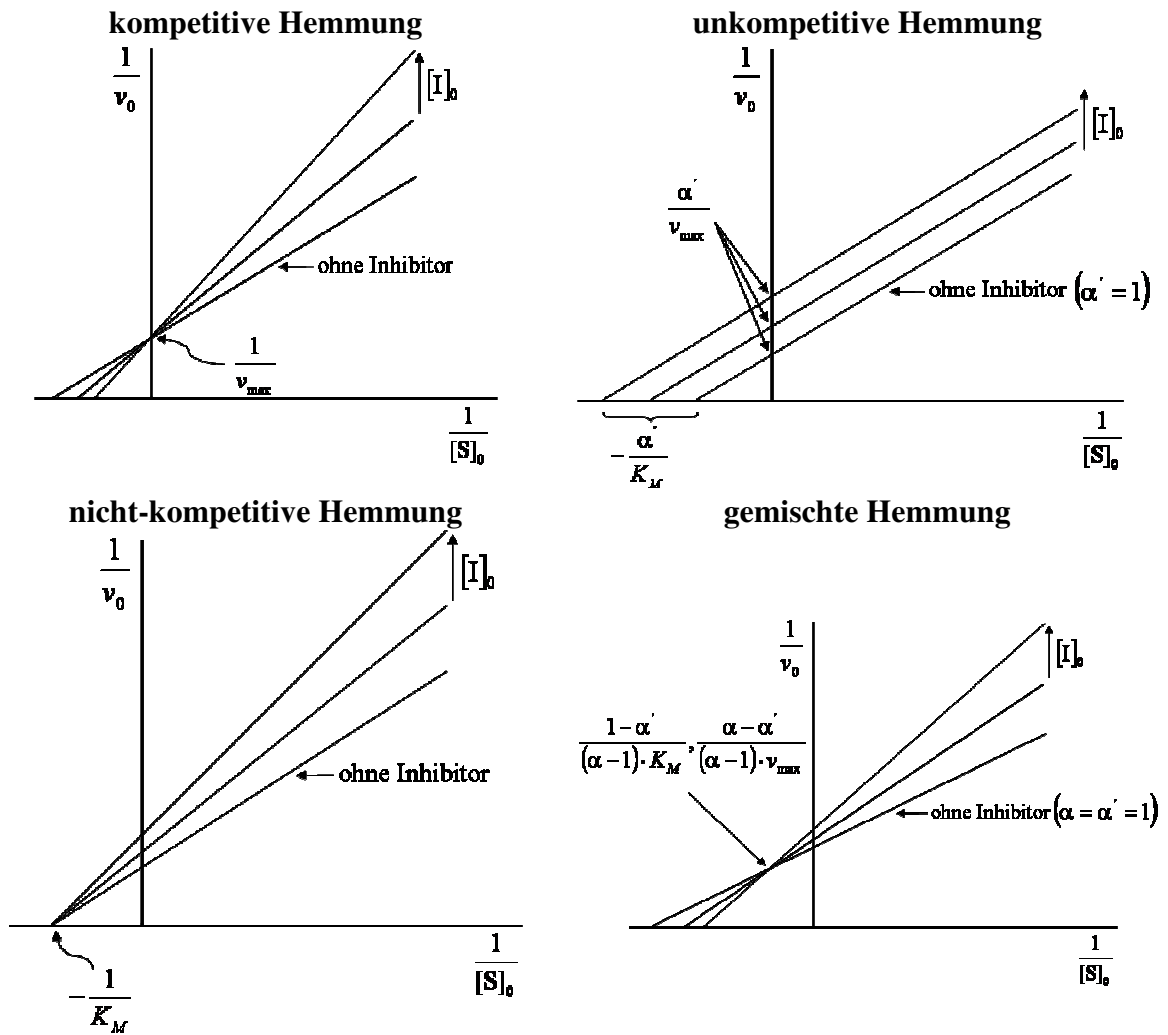
### 3. nicht-kompetitive Hemmung: $K_I = K_{I'} > 0$

Der Inhibitor bindet an einer Stelle des Enzyms, die die Bindung des Substrates am aktiven Zentrum nicht behindert. Das Enzym wird inhibiert, indem der Inhibitor entweder direkt an das Enzym, oder an den Enzym-Substrat-Komplex bindet. Die nicht-kompetitive Hemmung wird häufig beobachtet.

### 4. gemischte Hemmung: $K_I \neq K_{I'} > 0$

Dieser ebenfalls häufig vorkommende Hemmtyp entspricht der nicht-kompetitiven Hemmung, jedoch sind  $K_I$  und  $K_{I'}$  unterschiedlich groß.

Die Unterscheidung zwischen den Hemmtypen kann durch eine doppeltreziproke graphische Darstellung erfolgen. Hierzu wird die doppeltreziproke Abhängigkeit der Anfangsgeschwindigkeit  $v_0$  von der Substratkonzentration  $[S]$  ( $1/v_0$  vs.  $1/[S]$ ) ohne Anwesenheit des Inhibitors und für verschiedene Inhibitorkonzentrationen bestimmt (vgl. Abbildung 2.88).

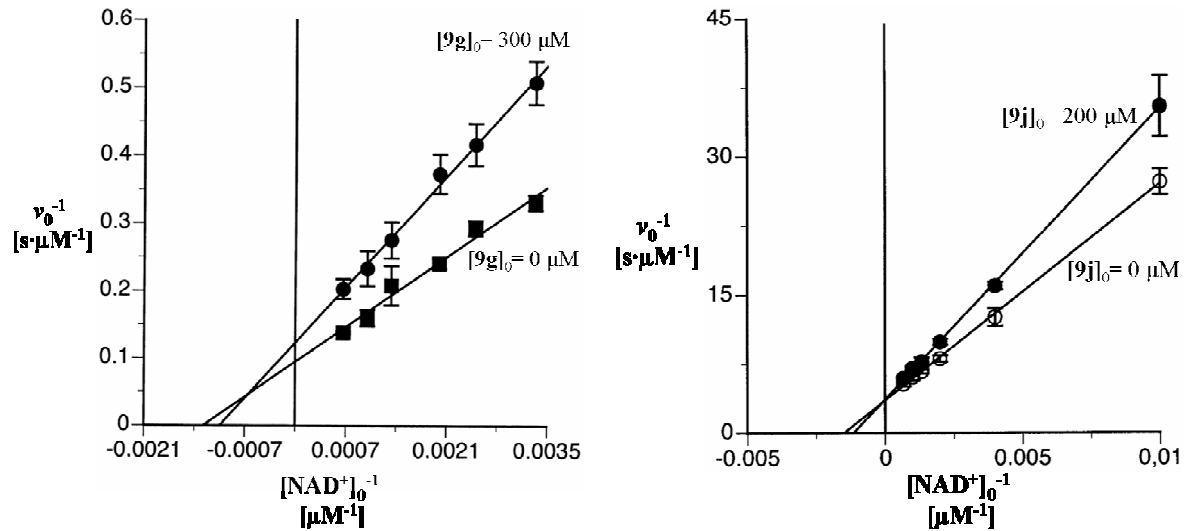


**Abbildung 2.88** Lineweaver-Burk-Diagramme zur Identifizierung der wichtigsten Typen der Enzymhemmung.<sup>[117]</sup>

$v_0$ : Anfangsgeschwindigkeit;  $v_{max}$ : Maximalgeschwindigkeit;  $K_M$ : Michaelis-Menten-Konstante;  $[S]_0$ : Substratkonzentration;  $[I]_0$ : Inhibitorkonzentration;

$$\alpha = 1 + \frac{[I]_0}{K_I}; \quad \alpha' = 1 + \frac{[I]_0}{K_I'}$$

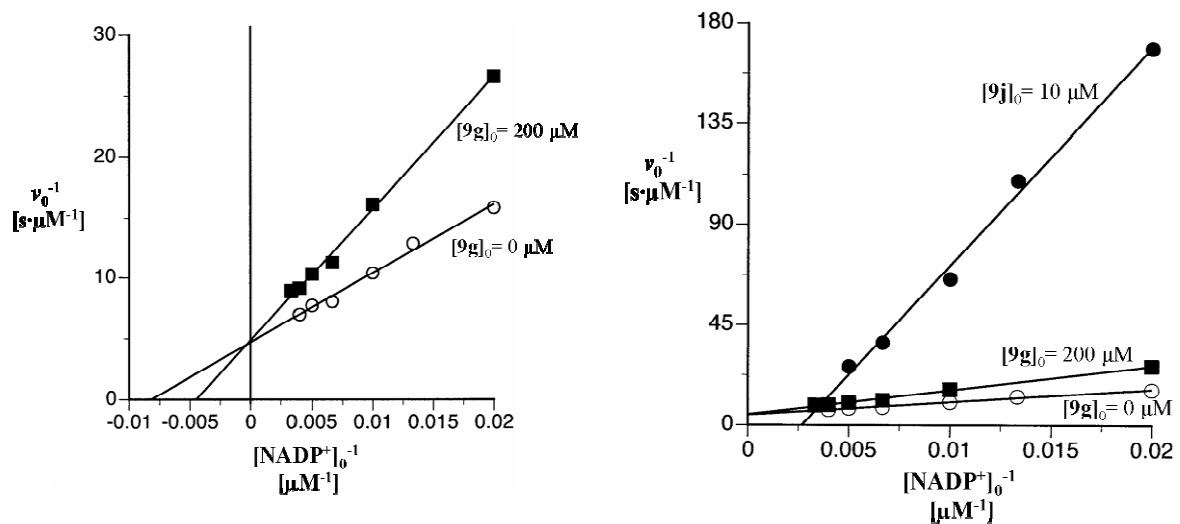
Die für die Inhibierung der Enzyme GDH (101) und G6PDH (104) durch die Klammern 9g und 9j experimentell erhaltenen Lineweaver-Burk-Diagramme zeigen die nachfolgenden Abbildungen.



**Abbildung 2.89** Die aus den experimentellen Werten ermittelten Lineweaver-Burk-Diagramme für die Inhibition des Enzyms Glucosedehydrogenase (101) durch die molekularen Klammern **9g** und **9j**.

*links:* Inhibitor **9g**  $\Rightarrow K_S = 782 \mu M$ ;  $K_I = 705 \mu M$ ;  $K_I' = 1004 \mu M$ ; es liegt eine gemischte Hemmung vor.

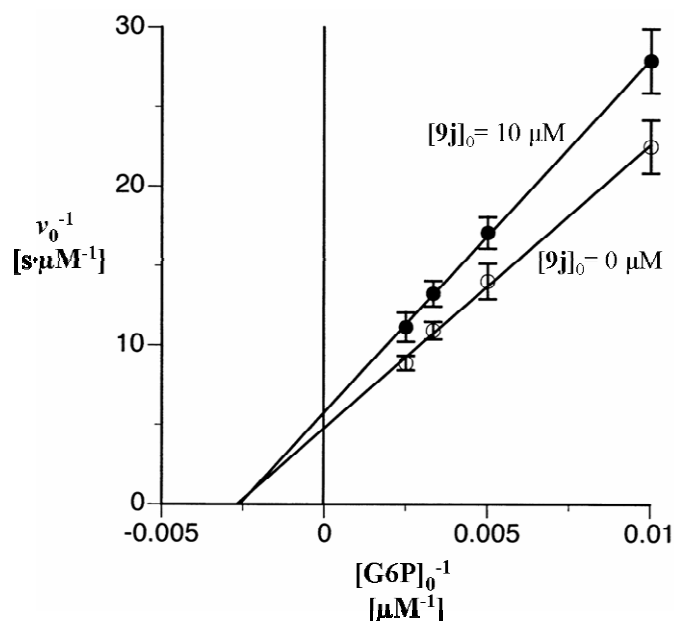
*rechts:* Inhibitor **9j**  $\Rightarrow K_I = 990 \mu M$ ;  $K_I' = 0 \mu M$ ; es liegt eine kompetitive Hemmung vor.



**Abbildung 2.90** Die aus den experimentellen Werten ermittelten Lineweaver-Burk-Diagramme für die Inhibition des Enzyms Glucose-6-phosphatdehydrogenase (104) durch die molekularen Klammern **9g** und **9j**.

*links:* Inhibitor **9g**  $\Rightarrow K_S = 122 \mu M$ ;  $K_I = 240 \mu M$ ; es liegt eine kompetitive Hemmung vor

*rechts:* Vergleichende Gegenüberstellung der Inhibitoren **9g** und **9j** (der Inhibition durch die molekulare Klammer **9j** liegt ein unbekannter Hemmtyp zugrunde)



**Abbildung 2.91** Lineweaver-Burk-Diagramm für die Inhibition des Enzyms Glucose-6-phosphatdehydrogenase (**104**) durch die molekulare **9j**.

( $[105] = 2 \text{ mM}$ ).  $\Rightarrow K_S = 380 \mu\text{M}$ ;  $K_I = K_I' = 49 \mu\text{M}$ ; **9j** wirkt als nicht-kompetitiver Inhibitor bezüglich G6P (**105**)

Wie Abbildung 2.89 - Abbildung 2.91 zeigen, unterscheiden sich die Hemmtypen der beiden Inhibitoren **9g** und **9j** deutlich voneinander. Die Inhibierung von GDH (**101**) durch die Phosphonatklammer **9g** erfolgt durch eine gemischte Hemmung. Die Phosphatklammer **9j** dagegen wirkt als kompetitiver Inhibitor.

Gegenüber G6PDH (**104**) wirkt die Phosphonatklammer **9g** als klassischer kompetitiver Inhibitor. Die Phosphatklammer **9j** wirkt dagegen als Inhibitor auf Basis eines bisher noch nicht beobachteten Hemmtyps.

Da, wie bereits erwähnt, bekannt war, dass die Phosphat-substituierte Pinzette **7j**  $\text{NAD(P)}^+$  nicht nachweisbar bindet, war es von besonderem Interesse, zu untersuchen, ob **7j** auf G6PDH (**104**) eine Inhibitorwirkung ausübt. Außerdem war es notwendig, den Einfluss der Seitenwände der Klammern und Pinzetten auf ihre Inhibitorwirkung zu untersuchen. Daher wurden auch die Phosphat- und Phosphonat-substituierten Modellverbindungen **44** und **17** (Abbildung 2.92) in die Kinetikstudien einbezogen. Alle Ergebnisse aus den kinetischen Analysen sind in Tabelle 2.30 und Tabelle 2.31 zusammengefasst.



**Abbildung 2.92** Strukturen der Phosphat- bzw. Phosphonat-substituierten Modellverbindungen **44** und **17**

**Tabelle 2.30** Hemmtypen Enzym-Inhibitor-Komplexdissoziationskonstanten ( $K_I$ ) [ $\mu\text{M}$ ] der Inhibitoren **9g** und **9j** bei der Hemmung des Enzyms Glucosedehydrogenase (**101**).

Inhibitor	Hemmtyp	$K_I$ [ $\mu\text{M}$ ]
<b>9g</b>	gemischte Hemmung	705
<b>9j</b>	kompetitive Hemmung	990

**Tabelle 2.31** Hemmtypen, Inhibierungskonstanten ( $\text{IC}_{50}$ ) und Enzym-Inhibitor-Komplexdissoziationskonstanten ( $K_I$ ) [ $\mu\text{M}$ ] der Inhibitoren **9g** und **9j** bei der Hemmung des Enzyms Glucose-6-phosphatdehydrogenase (**104**).

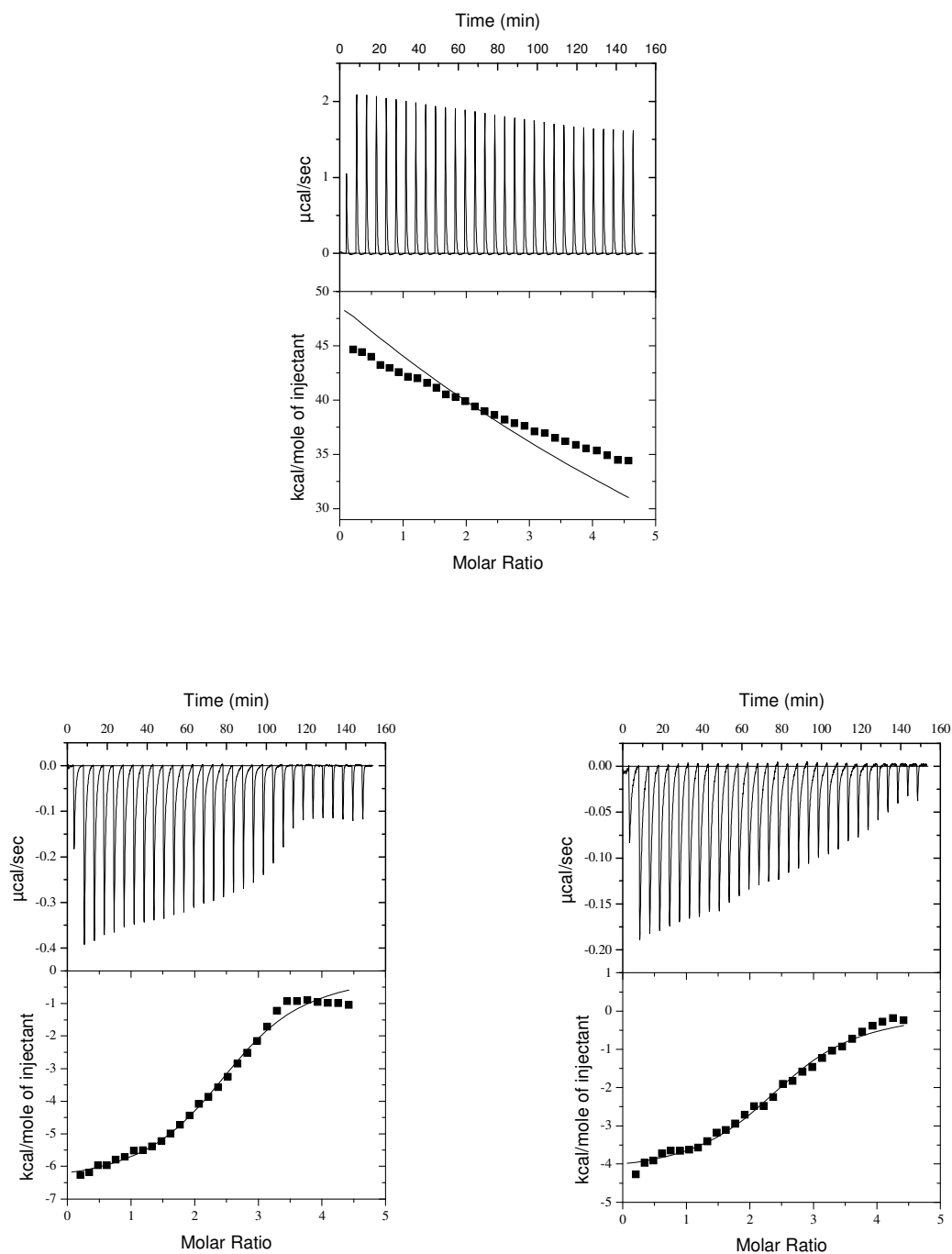
Inhibitor	Hemmtyp	$\text{IC}_{50}$ ( $K_I$ ) [ $\mu\text{M}$ ]
<b>9g</b>	kompetitiv zu $\text{NADP}^+$ ( <b>100</b> ); nicht-kompetitiv zu G6P ( <b>105</b> ) <u>bei niedrigen <b>9j</b>-Konzentrationen:</u>	350 (75)
<b>9j</b>	kompetitiv zu $\text{NADP}^+$ ( <b>100</b> ); nicht-kompetitiv zu G6P ( <b>105</b> ) <u>bei hohen <b>9j</b>-Konzentrationen:</u> <b>unbekannter Hemmtyp</b>	6 (0.4)
<b>7g</b>	n. u.	
<b>7j</b>		0.9 (0.1)
<b>44</b>		53 (9.1)
<b>17</b>		>> 500



Zu unserer Überraschung hemmt die Pinzette **7j** G6PDH (**104**) deutlich effizienter als die Klammer **9j** ( $IC_{50} = 0.9$  gegenüber  $6 \mu M$ ). Die Klammern und Pinzetten wirken gegenüber den Modellverbindungen **44** und **17** als sehr viel effizientere Hemmstoffe. Die Phosphat-substituierte Pinzette **7j**, die Klammer **9j** und das Bisnorbornadienhydrochinon **44** sind jeweils bessere Hemmstoffe für die enzymatische Oxidation von G6P (**105**) als die entsprechenden Phosphonat-substituierten Verbindungen **9g** und **17**. Daraus lässt sich schließen, dass die Wechselwirkung der Phosphatgruppen mit dem Enzym wesentlich zu dessen Hemmung beitragen. Die aromatischen Seitenwände in den Klammern **9g** und **9j** sowie in der Pinzette **7j** leisten aber einen erheblichen Beitrag zur beobachteten Enzymhemmung. Im Fall der Phosphonat-substituierten Klammer **9g** zeigt die kinetische Analyse eine kompetitive Hemmung. Der  $K_I$ -Wert ist mit  $75 \mu M$  um einen unwesentlichen Faktor kleiner als der  $K_D$ -Wert für die Dissoziation des Wirt-Gast-Komplexes von  $NAD(P)^+$  und der Klammer **9g** ( $K_D = 250 \mu M$  für **83@9g** und  $K_D = 926 \mu M$  für **100@9g**). Dieses Experiment erlaubt den Schluss, dass in diesem Fall ähnlich wie im Fall der Hemmung des Enzyms GDH (**101**) durch die Klammern **9g** und **9j** tatsächlich der Cofaktor von der Klammer komplexiert wird und damit die Oxidation von G6P (**105**) unterbunden wird. Im Fall der wesentlich stärkeren Hemmung durch die Phosphat-substituierte Klammer **9j** und Pinzette **7j** ist dieser Hemm-Mechanismus aufgrund der vorliegenden Daten auszuschließen. Hier müssen die Hemmstoffe zusätzlich zur relativ schwachen Komplexierung des Cofaktors starke Wechselwirkungen mit dem Enzym eingehen. Außerdem ist auch die Bildung eines besonders stabilen ternären Komplexes zwischen Hemmstoff, Enzym und Cofaktor in Betracht zu ziehen. Um hier weiteren Einblick in den Mechanismus dieser ungewöhnlichen Enzym-Hemmung zu gewinnen, wurden in Zusammenarbeit mit J. Polkowska, P. Talbiersky und K. Kowski Fluoreszenztitrationen von Enzym mit Cofaktor  $NAD^+$  (**83**) und  $NADP^+$  (**100**), von Enzym mit den Klammern **9g** und **9j** sowie von Enzym mit den Klammern **9g** und **9j** und Cofaktor  $NADP^+$  (**100**) durchgeführt. Zusätzlich zu den beschriebenen Fluoreszenztitrationen der Klammern **9g** und **9j** mit dem Cofaktor  $NADP^+$  (**100**) wurden ITC-Messungen durchgeführt.

Die Methode der spektrofluorimetrischen Titration erwies sich als gut geeignete Methode zur Bestimmung der Assoziationskonstanten der Komplexe zwischen  $NAD(P)^+$  (**83** bzw. **100**) und den Klammern **9j** und **9g**. Die bei der Titration detektierte Intensitätsänderung der Emissionsbande der Klammern ist auf die Komplexbildung mit dem Substrat  $NAD(P)^+$  zurückzuführen, welches selbst nicht fluoresziert. Ein wesentlich komplexerer Sachverhalt ergibt sich bei der Titration der Klammern **9j** und **9g** mit dem Enzym G6PDH (**104**), da auch

**104** fluoresziert und eine Emissionsbande im gleichen Wellenlängenbereich wie die Klammern (340 nm) liefert. Zwar wurde versucht die Eigenfluoreszenz des Enzyms und der Klammer, welche zuvor aus einem FT-Verdünnungsexperiment erhalten wurden, von der Fluoreszenz der Substanzmischung zu separieren, jedoch führte dies in keinem Fall zu sinnvollen Ergebnissen (vgl. Abschnitt 4.3.4.5 im experimentellen Teil dieser Arbeit). Die spektrofluorimetrische Titration erwies sich daher zur Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Enzym und Klammer und zur Entdeckung eines möglichen ternären Komplexes zwischen Enzym, Klammer und Cofaktor als nicht geeignet. Hier erwies sich jedoch die ITC-Methode als gut geeignet, um die Assoziation der Klammern **9j** und **9g** mit dem Enzym G6PDH (**104**) bzw. NADP<sup>+</sup> (**100**) mit **104** zu untersuchen. Die nachfolgende Abbildung zeigt die aus den ITC-Messungen erhaltenen Profile der Titration zwischen den Klammern **9j** und **9g** mit dem Enzym G6PDH (**104**). Die Ergebnisse aus den FT- und ITC-Messungen sind in Tabelle 2.32 zusammengefasst.



**Abbildung 2.93** Auftragung der während der Titration des Enzyms G6PDH (**104**) mit der Phosphonatklammer **9g** (*oben*) bzw. Phosphatklammer **9j** (*unten*) auftretenden Wärmepulse:  $30 \times 10 \mu\text{L}$ -Portionen einer Lösung der Klammer in der Enzymlösung werden zur Enzymlösung titriert.

*oben:*  $[\mathbf{104}]_0 = 7.84 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ ,  $[\mathbf{9g}]_0 = 1.57 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

*unten:*  $[\mathbf{104}]_0 = 1.96 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ ,  $[\mathbf{9j}]_0 = 3.78 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  (das Experiment wurde unter denselben Konzentrationen und Bedingungen zweimal durchgeführt)

**Tabelle 2.32** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ], Assoziationsenthalpien ( $\Delta H$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ], Assoziationsentropien ( $\Delta S$ ) [ $cal \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$ ] und Stöchiometriefaktoren ( $n$ ) der Rezeptor-Substrat-Komplexe im Phosphatpuffer bei 25 °C und pH = 7.6.

System	$K_a$	$\Delta G$	$\Delta H$	$\Delta S$	$n$
NADP <sup>+</sup> ( <b>100</b> ) + G6PDH ( <b>104</b> )	$11000 \pm 1200^b$	- 5.51			
<b>9g</b> + G6PDH ( <b>104</b> )		k. A. b. <sup>a)</sup>			
<b>9j</b> + G6PDH ( <b>104</b> )	$\approx 300000^a$	- 7.46	< 0	> 0	$\approx 2.6$

<sup>a)</sup> ITC

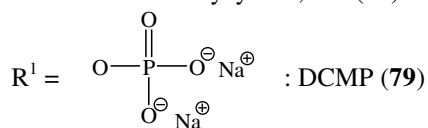
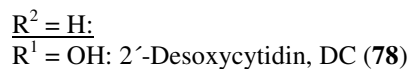
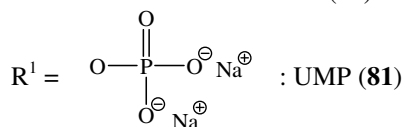
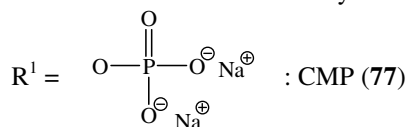
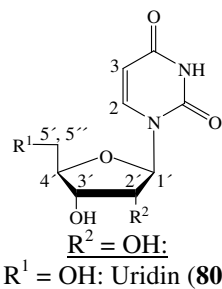
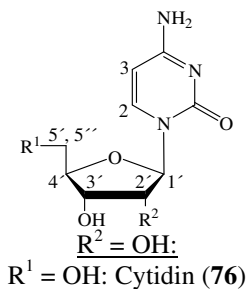
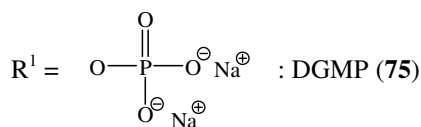
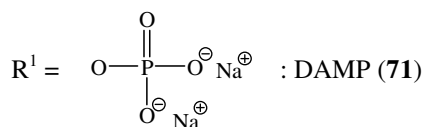
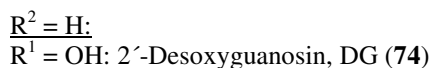
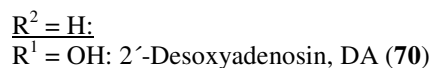
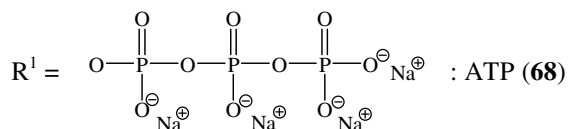
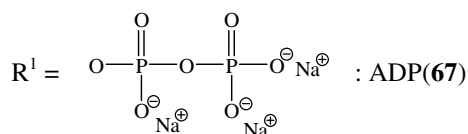
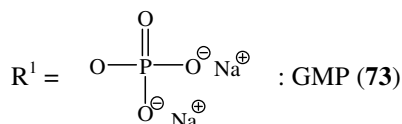
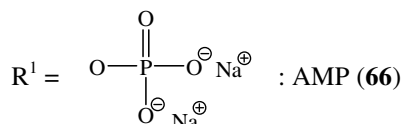
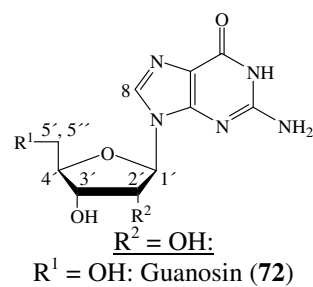
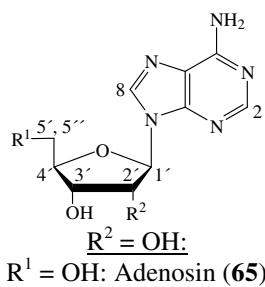
<sup>b)</sup> spektrofluorimetrische Titration

k. A. b.: keine Assoziation beobachtet

Nach ITC-Messungen bindet die Phosphatklammer **9j** sehr effizient an das Enzym **104**, während die Phosphonatklammer **9g** mit **104** keine nachweisbare bindende Wechselwirkung eingeht (Abbildung 2.93).<sup>[123, 125]</sup>

Weitere ITC-Messungen sowie erste Modelling-Studien geben starke Hinweise auf die Bildung eines ternären Komplexes zwischen der Klammer **9j**, dem Enzym G6PDH (**104**) und dem Cofaktor NADP<sup>+</sup> (**100**). Aus den ITC-Daten kann geschlossen werden, dass die Phosphatklammer **9j** offenbar wegen der starken Assoziation an das Enzym G6PDH (**104**) und der Bildung eines sehr stabilen ternären Komplexes zwischen Klammer, Cofaktor und Enzym als wesentlich besserer Hemmstoff gegenüber der Phosphonatklammer **9g** wirkt. Der genaue Mechanismus der Hemmung ist bisher noch unklar und bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

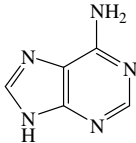
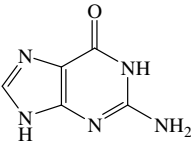
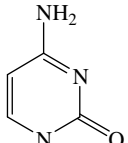
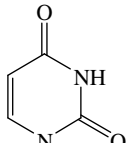
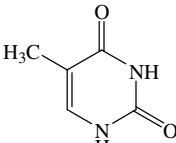
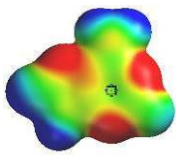
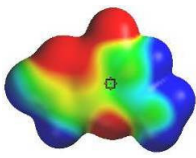
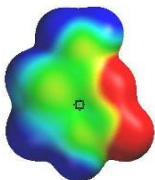
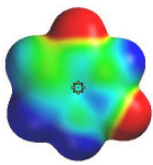
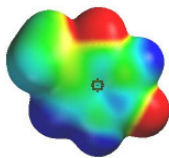
## 2.7.7 Bindung von Nucleosiden und Nucleotiden durch die Phosphatklammer 9j



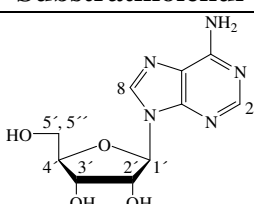
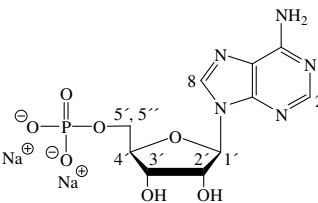
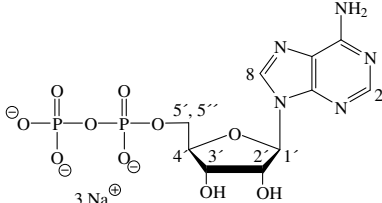
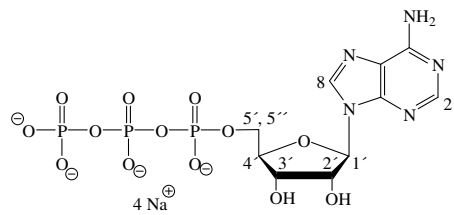
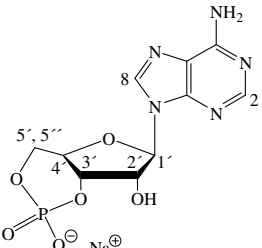
**Abbildung 2.94** Strukturen der Nucleoside und Nucleotide bei pH = 7.2, die mit der Phosphatklammer 9j im Phosphatpuffer Rezeptor-Substrat-Komplexe bilden.

Die in dem vorhergehenden Kapitel vorgestellten Ergebnisse haben gezeigt, dass die Adenineinheit von AMP (**66**) und NADH (**92**) in der Kavität der Phosphat- und Phosphonatklammer **9j** und **9g** eingeschlossen wird. Es war daher von Interesse herauszufinden, ob die verschiedenen Purin- und Pyrimidinbasen der anderen Nucleoside und Nucleotide in den Klammerkavitäten auch eingeschlossen werden und stabile Komplexe mit den Klammern **9j** und **9g** bilden. Hier war von besonderem Interesse herauszufinden, ob die verschiedenen Nucleoside und Nucleotide eine Selektivität bei der Wirt-Gast-Komplexbildung mit den molekularen Klammern **9j** und **9g** zeigen. Falls die elektrostatische Potentialoberfläche der verschiedenen Purin- und Pyrimidinbasen eine Rolle bei der Komplexstabilität spielen, dann erwartet man aufgrund der in Tabelle 2.33 gezeigten EPS-Berechnungen, dass die Nucleoside und Nucleotide mit Uracil und Thymin als Base stabilere Komplexe mit **9j** und **9g** bilden als die mit Guanin, Cytosin und Adenin. Die in Tabelle 2.34 - Tabelle 2.38 aufgeführten Komplexbildungskonstanten und die maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Gastsignale wurden für die in Abbildung 2.94 gezeigten Nucleoside und Nucleotide mit der Klammer **9j** in dieser Arbeit mittels NMR-Titrations bestimmt. Die in gepufferter, wässriger Lösung ermittelten Daten werden mit den entsprechenden von J. Polkowska bestimmten Daten für die Phosphonatklammer **9g** verglichen.

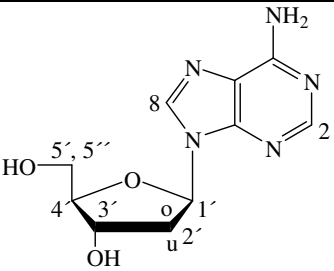
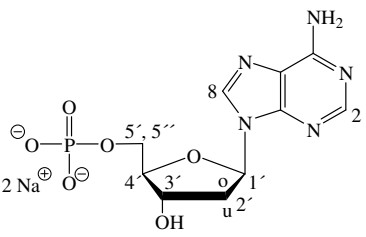
**Tabelle 2.33** Elektrostatische Potentialoberflächen der Nucleinbasen Adenin (**111**), Guanin (**112**), Cytosin (**113**), Uracil (**114**) und Thymin (**115**). Die Farbskala reicht von - 25 kcal/mol (rot) bis + 25 kcal/mol (blau).

					
	<b>111</b>	<b>112</b>	<b>113</b>	<b>114</b>	<b>115</b>
Berechnungs- methode					
	MEP [kcal/mol]				
AM1//AM1	- 4.7	- 2.4	+ 0.6	+ 12.2	+ 10.9
PM3//PM3	- 5.7	+ 13.8	+ 1.1	+ 21.3	+ 21.4
AM1//DFT- B3LYP-6- 31G**	- 6.0	+ 0.9	- 1.2	+ 16.7	+ 15.3

**Tabelle 2.34** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte  $^1H$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der bezeichneten Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe der molekularen Klammern a) **9j** ( $R = OPO_3^{2-}2Li^+$ ) und b) **9g** ( $R = OP(CH_3)O_2^-Li^+$ ) mit den Adenin-haltigen Nucleosiden und Nucleotiden in gepufferter wässriger Lösung bei 25 °C. Die Bestimmung der Daten erfolgte durch eine  $^1H$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration (vgl. Kapitel 2.7.1)

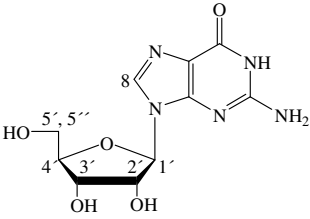
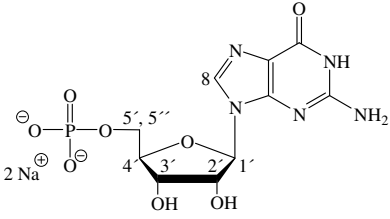
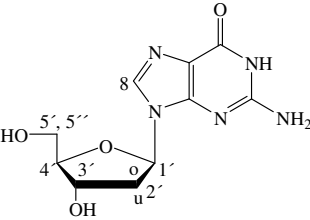
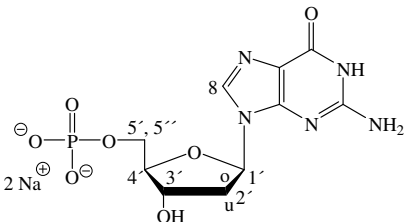
Substratmolekül	$K_a$	$\Delta G$	1'-H	$\Delta\delta_{max}$ 2-H	8-H
 Adenosin ( <b>65</b> )	a) $1470 \pm 300$ b) $1120 \pm 150$	- 4.31 - 4.15	0.60 0.44	2.20 1.13	2.15 1.59
 AMP ( <b>66</b> )	a) $680 \pm 6$ b) $910 \pm 80$	- 3.86 - 4.03	0.48 0.27	0.74 0.38	3.14 1.51
 ADP ( <b>67</b> )	a) $630 \pm 60$	- 3.81	0.54	0.67	3.68
 ATP ( <b>68</b> )	a) $810 \pm 110$	- 3.96	0.45	0.56	3.14
 ACP ( <b>69</b> )	a) $1260 \pm 10$	- 4.22	0.76	1.60	3.11

**Tabelle 2.35** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte  $^1H$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der bezeichneten Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe der molekularen Klammern a) **9j** ( $R = OPO_3^{2-}Li^+$ ) und b) **9g** ( $R = OP(CH_3)O_2^-Li^+$ ) mit den 2'-Desoxyadenin-haltigen Nucleosiden und Nucleotiden in gepufferter wässriger Lösung bei 25 °C. Die Bestimmung der Daten erfolgte durch eine  $^1H$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration (vgl. Kapitel 2.7.1)

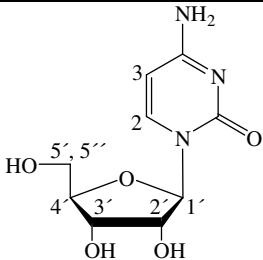
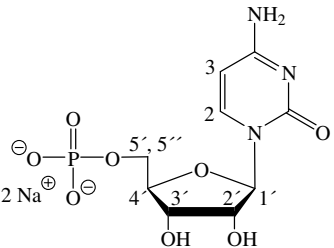
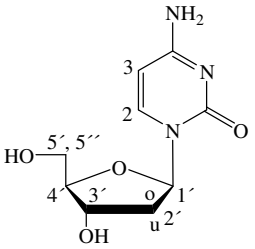
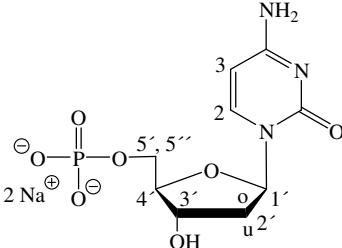
Substratmolekül	$K_a$	$\Delta G$	1'-H	$\Delta\delta_{max}$ 2-H	8-H
 <p>DA (<b>70</b>)</p>	a) $3150 \pm 540$ b) $840 \pm 130$	- 4.77 - 3.98	0.98 0.98	2.46 2.39	2.15 1.67
 <p>DAMP (<b>71</b>)</p>	a) $920 \pm 20$ b) $650 \pm 70$	- 4.04 - 3.83	0.60 1.00	0.79 1.74	3.44 2.36



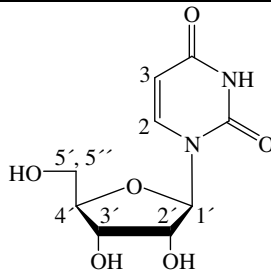
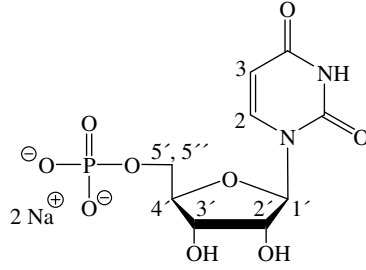
**Tabelle 2.36** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte  $^1H$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der bezeichneten Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe der molekularen Klammern a) **9j** ( $R = OPO_3^{2-}2Li^+$ ) und b) **9g** ( $R = OP(CH_3)O_2^-Li^+$ ) mit den Guanin-haltigen Nucleosiden und Nucleotiden in gepufferter wässriger Lösung bei 25 °C. Die Bestimmung der Daten erfolgte durch eine  $^1H$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration (vgl. Kapitel 2.7.1)

Substratmolekül	$K_a$	$\Delta G$	$\Delta\delta_{max}$	
			1'-H	8-H
 <p>Guanosin (<b>72</b>)</p>	a) $1120 \pm 110$ b) $750 \pm 90$	- 4.15 - 3.92	0.48 0.34	0.82 0.47
 <p>GMP (<b>73</b>)</p>	a) $350 \pm 20$ b) $1140 \pm 130$	- 3.47 - 4.16	0.46 0.21	0.37 0.17
 <p>DG (<b>74</b>)</p>	a) $490 \pm 30$ b) $740 \pm 80$	- 3.66 - 3.91	1.03 0.90	1.48 1.27
 <p>DGMP (<b>75</b>)</p>	a) $470 \pm 30$ b) $460 \pm 40$	- 3.64 - 3.63	0.58 0.42	0.50 0.41

**Tabelle 2.37** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte  $^1H$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der bezeichneten Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe der molekularen Klammern a) **9j** ( $R = OPO_3^{2-}2Li^+$ ) und b) **9g** ( $R = OP(CH_3)O_2^-Li^+$ ) mit den Cytosin-haltigen Nucleosiden und Nucleotiden in gepufferter wässriger Lösung bei 25 °C. Die Bestimmung der Daten erfolgte durch eine  $^1H$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration (vgl. Kapitel 2.7.1)

Substratmolekül	$K_a$	$\Delta G$	1'-H	$\Delta\delta_{max}$ 2-H	3-H
 <p>Cytidin (<b>76</b>)</p>	a) $5240 \pm 420$ b) $1070 \pm 50$	- 5.07 - 4.13	0.76 0.75	2.63 2.39	4.73 -
 <p>CMP (<b>77</b>)</p>	a) $440 \pm 10$ b) $320 \pm 20$	- 3.61 - 3.41	0.43 0.20	1.74 0.86	2.72 1.16
 <p>DC (<b>78</b>)</p>	a) $2640 \pm 40$ b) $3000 \pm 190$	- 4.66 - 4.74	0.80 0.74	2.51 2.33	- -
 <p>DCMP (<b>79</b>)</p>	a) $430 \pm 20$ b) $370 \pm 20$	- 3.58 - 3.50	0.46 0.26	1.67 0.84	2.70 1.32

**Tabelle 2.38** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte  $^1H$ -NMR-Verschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der bezeichneten Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe der molekularen Klammern a) **9j** ( $R = OPO_3^{2-}2Li^+$ ) und b) **9g** ( $R = OP(CH_3)O_2^-Li^+$ ) mit den Uracil-haltigen Nucleosiden und Nucleotiden in gepufferter wässriger Lösung bei 25 °C. Die Bestimmung der Daten erfolgte durch eine  $^1H$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration (vgl. Kapitel 2.7.1)

Substratmolekül	$K_a$	$\Delta G$	1'-H	$\Delta\delta_{max}$ 2-H	3-H
 <p>Uridin (<b>80</b>)</p>	a) $5390 \pm 200$ b) $2490 \pm 240$	- 5.08 - 4.63	0.58 0.59	2.74 2.36	4.80 -
 <p>UMP (<b>81</b>)</p>	a) $340 \pm 20$ b) $460 \pm 50$	- 3.45 - 3.63	0.43 1.03	2.01 0.73	- 0.19

Die molekularen Klammern **9j** und **9g** bilden mit allen hier untersuchten Nucleosiden und Nucleotiden stabile Wirt-Gast-Komplexe mit Assoziationskonstanten zwischen  $K_a = 320 - 5400 M^{-1}$  im Phosphatpuffer. Die Protonen der jeweiligen Nucleinbase zeigen jeweils große maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ), was bedeutet, dass die jeweiligen Nucleinbasen in der Klammerkavität gebunden werden (vgl. Tabelle 2.34 - Tabelle 2.38). Der Transfer der chiralen Information des Substrates auf das Klammergerüst, wie er für die Komplexe der Klammern **9i,j,g** mit  $NAD^+$  (**83**) gefunden wurde, konnte auch für die Komplexe der Nucleoside und Nucleotide mit den Klammern **9j** und **9g** im Phosphatpuffer gefunden werden (vgl. die beobachteten Beispiele der Komplexe mit der Phosphatklammer in Abschnitt 4.3).

Die Purinnucleoside Adenosin (**65**) und Guanosin (**72**) werden durch die molekularen Klammern **9j** und **9g** im Phosphatpuffer ähnlich stark gebunden, (am Beispiel Adenosin (**65**).

$K_a = 1470$  bzw.  $1120 \text{ M}^{-1}$ ). Die Stabilitäten der Komplexe der anderen hier untersuchten Nucleoside und Nucleotide offenbaren deutliche Unterschiede in den Rezeptoreigenschaften der molekularen Klammern **9j** und **9g** im Phosphatpuffer. Die Nucleotide AMP (**66**) und GMP (**73**) werden durch die Phosphatklammer **9j** deutlich schwächer gebunden, als die entsprechenden Nucleoside Adenosin (**65**) und Guanosin (**72**), was mit repulsiven elektrostatischen Wechselwirkungen der in 5'-Position der Nucleotide gebundenen Phosphatgruppe mit den Phosphatsubstituenten der Klammer **9j** erklärt werden kann. Jedoch hat die zusätzliche Phosphatgruppe in 5'-Position der Nucleotide kaum einen Einfluss auf die Stabilität der Komplexe mit der Phosphonatklammer **9g**. So wird beispielsweise Adenosin (**65**) durch **9g** ähnlich stark gebunden wie AMP (**66**) ( $K_a = 1120$  und  $910 \text{ M}^{-1}$ ).

Interessant ist die Tatsache, dass die Größe der Phosphatgruppe (Phosphat in **66**, Diphosphat in **67** und Triphosphat in **68**) keinen signifikanten Einfluss auf die Assoziationskonstante des Komplexes mit **9j** hat ( $K_a = 680$ ,  $630$  und  $810 \text{ M}^{-1}$ ). Der Komplex zwischen ACP (**69**) und **9j** ist jedoch deutlich stabiler ( $K_a = 1260 \text{ M}^{-1}$ ) und liegt somit in der Größenordnung der Stabilität des Komplexes zwischen Adenosin (**65**) und **9j** ( $K_a = 1470 \text{ M}^{-1}$ ). Im Cyclophosphat **69** ist die Phosphatgruppe in einer von der Adenineinheit abgewandten Position fixiert, weshalb repulsive elektrostatische Wechselwirkungen mit den Phosphatgruppen der Klammer **9j** kaum eine Rolle spielen.

Beim Vergleich der Stabilitäten der Komplexe zwischen den Adenosinen Adenosin (**65**) und DA (**71**) und den Guanosinen Guanosin (**72**) und DG (**74**) mit **9j** wird ein überraschender Widerspruch gefunden. Während der Komplex der Klammer **9j** mit DA (**71**) deutlich stabiler ist als der mit Adenosin (**65**) ( $K_a = 3150 \text{ M}^{-1}$  gegenüber  $1470 \text{ M}^{-1}$ ) wird DG (**74**) durch **9j** weniger effizient gebunden als Guanosin (**72**) ( $K_a = 490 \text{ M}^{-1}$  gegenüber  $1120 \text{ M}^{-1}$ ). In den Komplexen mit der Phosphonatklammer **9g** hat die Hydroxyfunktion in 2'-Position des Gastmoleküls offenbar keinen Einfluss auf die Komplexstabilität. Beispielsweise werden Guanosin (**72**) und DG (**74**) durch **9g** gleich stark gebunden ( $K_a = 750$  und  $740 \text{ M}^{-1}$ ).

Der auffälligste Unterschied in den Rezeptoreigenschaften der Phosphatklammer **9j** und der Phosphonatklammer **9g** wird beim Vergleich der Komplexstabilitäten mit den Pyrimidinnucleosiden Cytidin (**76**) und Uridin (**80**) gefunden.

Cytidin (**76**) bildet mit der Phosphatklammer **9j** einen überraschend stabilen Komplex im Phosphatpuffer ( $K_a = 5240 \text{ M}^{-1}$ ). Uridin wird durch **9j** gleichermaßen stark gebunden ( $K_a = 5390 \text{ M}^{-1}$ ). **9j** besitzt also eine deutliche Selektivität gegenüber Pyrimidinnucleosiden. In den Komplexen mit der Phosphonatklammer **9g** findet man hingegen diese Selektivität nicht. Lediglich Uridin (**80**) wird etwa doppelt so stark gebunden wie Adenosin (**65**) und

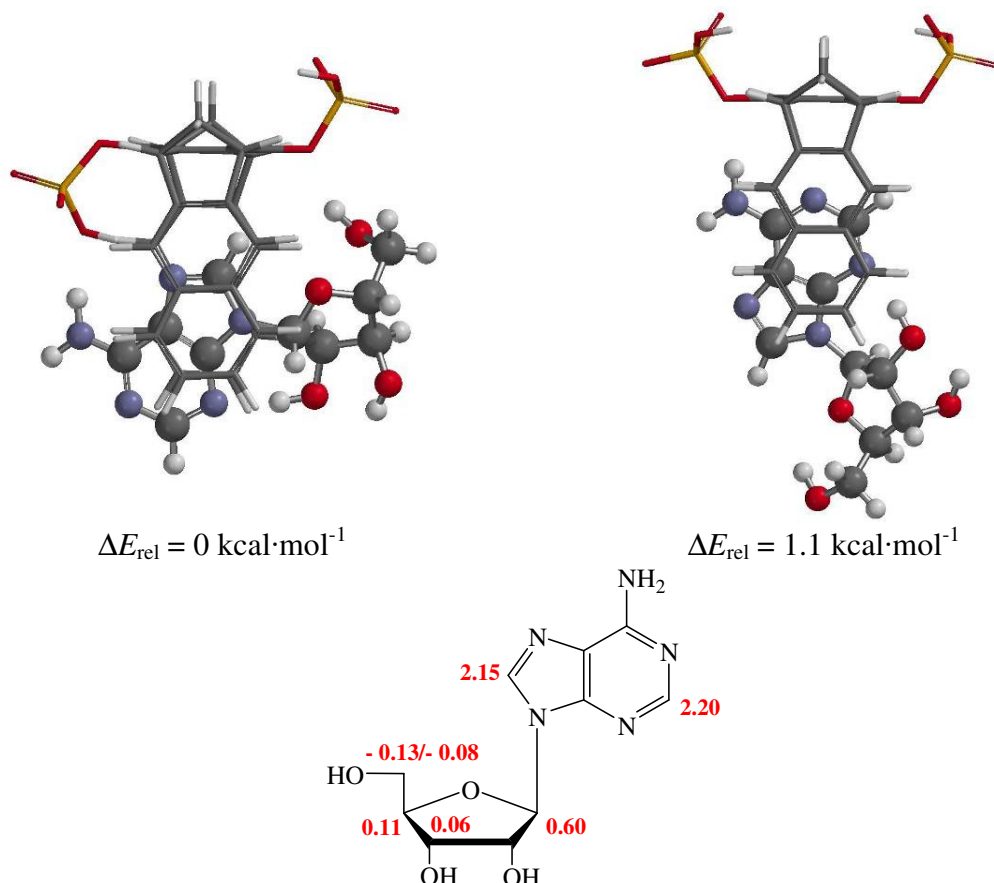
Guanosin (**72**). Die in Tabelle 2.33 aufgezeigten elektrostatischen Potentialoberflächen (EPS) der Nucleinbasen legen nahe, dass die deutlich elektropositiveren Pyrimidinnucleoside gegenüber den Purinnucleosiden durch die molekularen Klammern **9j** und **9g** bevorzugt werden sollten. Experimentell findet man jedoch, dass lediglich die Phosphatklammer **9j** die Pyrimidinnucleoside deutlich effizienter bindet. Die in Tabelle 2.33 aufgeführten EPS-Werte legen außerdem nahe, dass Uridin (**80**) durch die molekularen Klammern **9j** und **9g** jeweils stärker gebunden werden sollte als Cytidin (**76**), da Uracil **114** gegenüber Cytosin **113** eine deutlich elektropositivere EPS besitzt (AM1: + 12.2 gegenüber + 0.6 kcal/mol). Experimentell findet man jedoch, dass nur die Phosphonatklammer **9g** Uridin (**80**) besser bindet als Cytidin (**76**) ( $K_a = 2490$  gegenüber  $1070 \text{ M}^{-1}$ ). Offenbar spielt die elektrostatische Potentialoberfläche der hier untersuchten Nucleoside und Nucleotide nur eine untergeordnete Rolle bei der Komplexbildung mit den molekularen Klammern **9j** und **9g** im Phosphatpuffer. Die beschriebenen Unterschiede der Rezeptoreigenschaften der Rezeptoren **9j** und **9g** können zum heutigen Zeitpunkt nicht vollständig erklärt werden.

#### 2.7.7.1 Berechnung der Komplexstrukturen der Nucleoside Adenosin (**65**), Guanosin (**72**), Cytidin (**76**) und Uridin (**80**) mit der molekularen Klammer **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ )

Zur Berechnung der Komplexstrukturen der Nucleoside Adenosin (**65**), Guanosin (**72**), Cytidin (**76**) und Uridin (**80**) mit der molekularen Klammer **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ) wurden Monte-Carlo-Konformerensuchen (MacroModel 9.0, AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$ , 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> durchgeführt. In den nachfolgenden Abbildungen werden die hieraus erhaltenen Komplexkonformere mit den experimentell ermittelten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten gegenübergestellt. Zur Diskussion wird neben der energieniedrigsten Struktur jeweils mindestens noch eine weitere Struktur herangezogen, die sich von der Minimumstruktur strukturell deutlich unterscheidet. Eine Berechnung der  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte durch quantenchemische Methoden, wie sie beispielsweise für den Komplex zwischen NMNA (**82**) und der Phosphatklammer **9j** durchgeführt wurden, steht zum heutigen Zeitpunkt noch aus, so dass lediglich eine qualitative Beurteilung der Komplexgeometrie möglich ist.

Für die Protonen 2-H und 8-H der Adenineinheit von Adenosin (**65**) im Komplex mit der Phosphatklammer **9j** wurden experimentell sehr ähnlich große  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte ermittelt

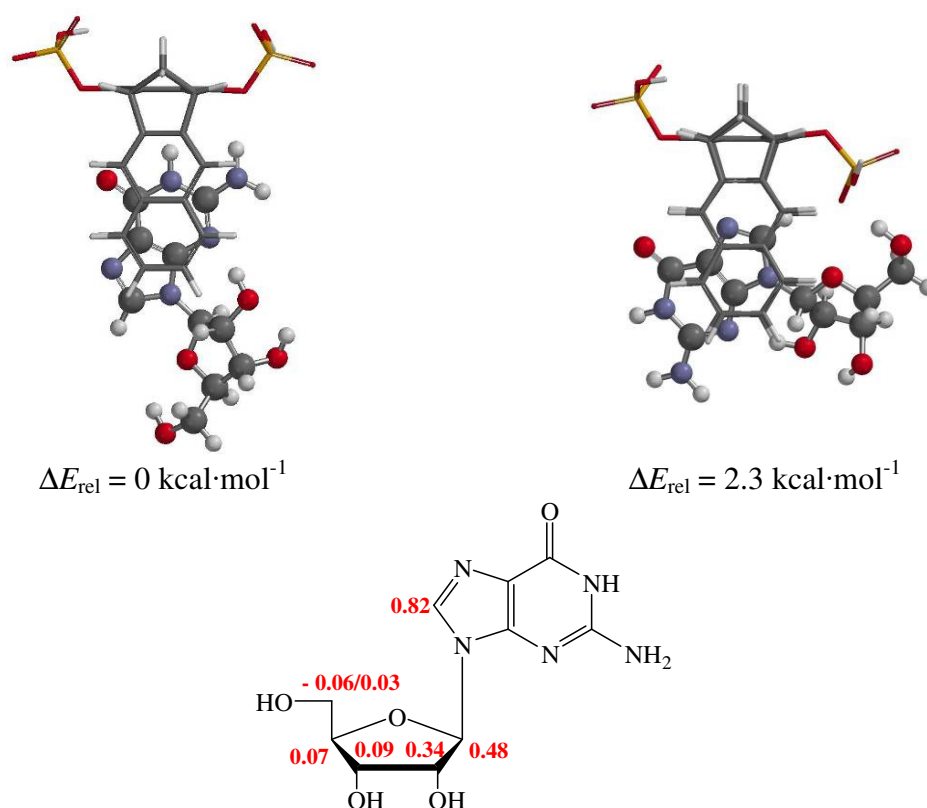
( $\Delta\delta_{\max} = 2.20$  bzw.  $2.15$  ppm). In Anbetracht der Tatsache, dass die Protonen 2-H und 8-H mit  $6.4 \text{ \AA}$  relativ weit voneinander entfernt liegen, ist es nahe liegend, dass diese Beeinflussung der Protonen nicht in einem einzigen Komplexkonformer möglich ist. Folglich handelt es sich bei dem Komplex **65@9j** im Phosphatpuffer um mindestens zwei Komplexkonformere, die sich in einem schnellen dynamischen Gleichgewicht miteinander befinden. Bei diesen Konformeren könnte es sich um die in Abbildung 2.95 gezeigten Konformere handeln.



**Abbildung 2.95** Die in einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> gefundenen Strukturen des Komplexes zwischen Adenosin (**65**) und der Phosphatklammer **9** ( $R = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ) und experimentelle maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\max}$ ) der <sup>1</sup>H-NMR-Signale des Adenosins im Komplex mit **9j** in gepufferter wässriger Lösung.

Da für die Guanineinheit von Guanosin (**72**) im Komplex mit der Phosphatklammer **9j** nur der  $\Delta\delta_{\max}$ -Wert des Protons 8-H als einziger Wert zur Verfügung steht ( $\Delta\delta_{\max} = 0.82$  ppm) gestaltet sich eine Beurteilung der Komplexgeometrie schwierig. Aus dem relativ kleinen  $\Delta\delta_{\max}$ -Wert des Protons 8-H können zwei mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden. Entweder ist das in Abbildung 2.96 rechts gezeigte Komplexkonformer, in dem der

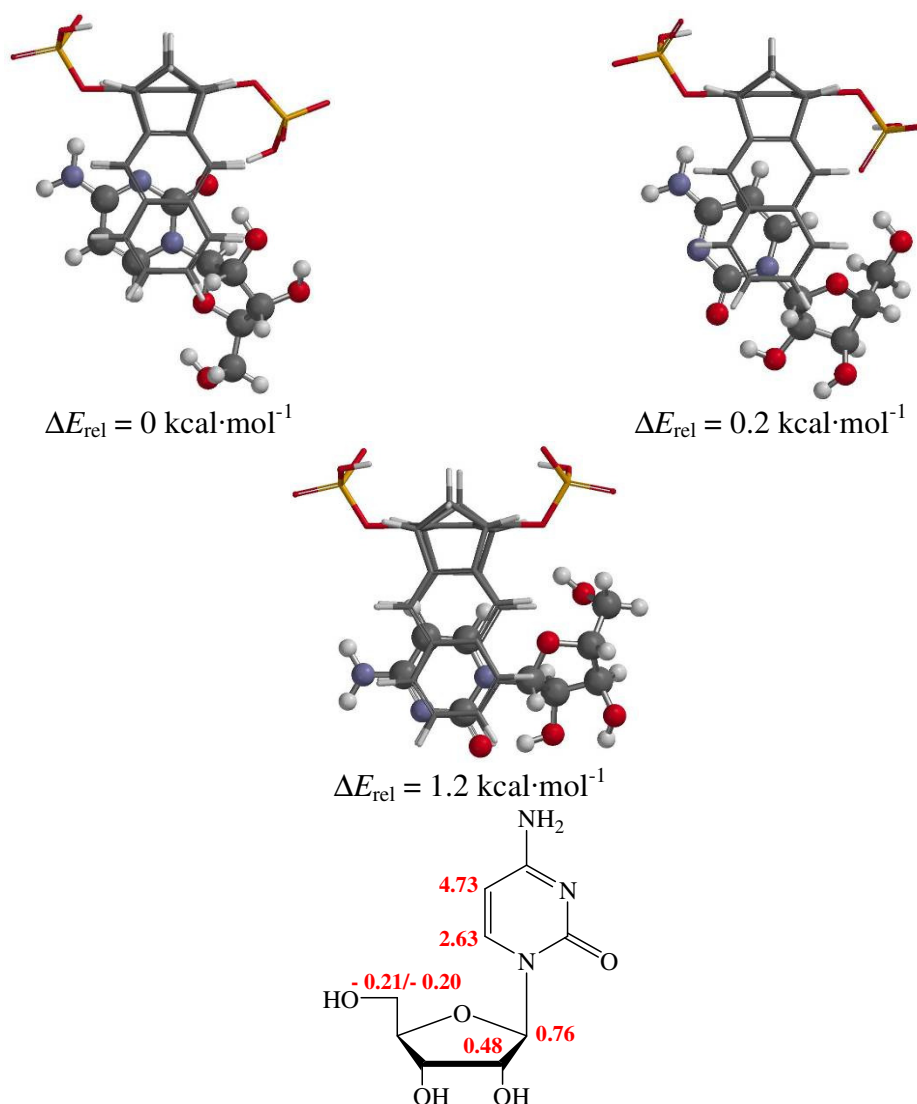
Imidazolring des Guanosinmoleküls in der Klammerkavität gebunden wird, als mögliches Komplexkonformer auszuschließen oder es trägt nur zu einem kleinen Teil zur Gesamtstruktur des Komplexes zwischen Guanosin (**72**) und der Klammer **9j** im Phosphatpuffer bei. Die aus der Monte-Carlo-Berechnung erhaltene Minimumstruktur des Guanosin-Komplexes (Abbildung 2.96 links) kommt als mögliches Komplexkonformer in Frage, da hier das Proton 8-H von der zentralen Benzol-„Spacereinheit“ der Klammer abgewandt ist und daher eine lediglich geringe Komplex-induzierte Hochfeldverschiebung erfahren sollte.



**Abbildung 2.96** Die in einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> gefundenen Strukturen des Komplexes zwischen Guanosin (**72**) und der Phosphatklammer **9** (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) und experimentelle maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) der <sup>1</sup>H-NMR-Signale des Guanosins im Komplex mit **9j** in gepufferter wässriger Lösung.

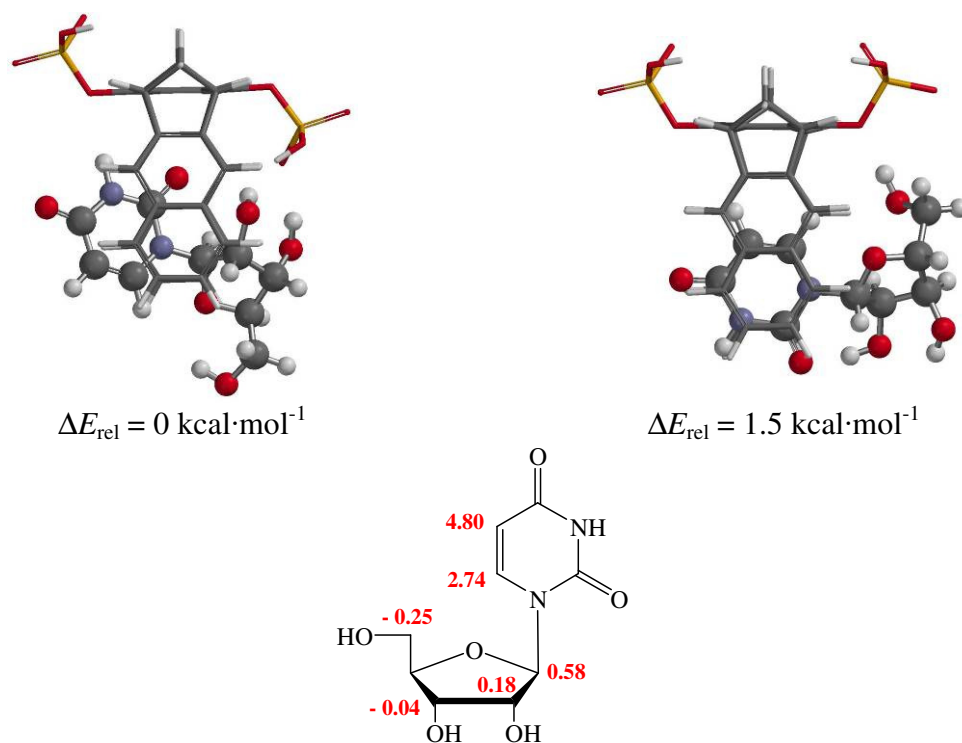
Experimentell werden für die Protonen 2-H und 3-H von Cytidin (**76**) und Uridin (**80**) im Komplex mit der Phosphatklammer **9j** die größten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werten gefunden (2.63 – 4.80 ppm). Aus der Monte-Carlo-Konformerensuche der Komplexe zwischen den Pyrimidinnucleosiden Cytidin (**76**) und Uridin (**80**) mit der Phosphatklammer **9** (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) wurden Strukturen erhalten, in denen die Protonen 2-H und 3-H des Pyrimidinrings in der

Klammerkavität positioniert und zusätzlich auf die zentrale Benzol-, „Spacereinheit“ gerichtet sind (vgl. Abbildung 2.97 rechts und unten sowie Abbildung 2.98 rechts). Die Fakten legen nahe, dass diese Strukturen als mögliche Konformere der Komplexe zwischen Cytidin (**76**) und Uridin (**80**) und der Klammer **9j** in Frage kommen. Diese Strukturen unterscheiden sich von der energieniedrigsten Struktur um höchstens 1.5 kcal/mol. Wahrscheinlich besteht auch in diesen Komplexen ein dynamisches Gleichgewicht zwischen mehreren verschiedenen Komplexkonformeren.



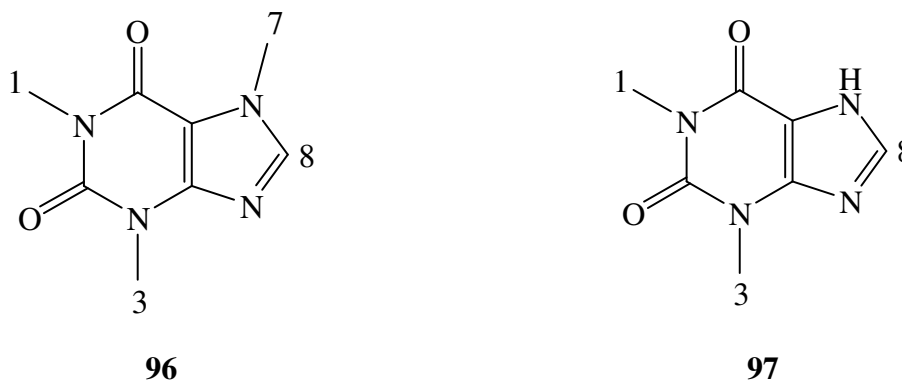
**Abbildung 2.97** Die in einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> gefundenen Strukturen des Komplexes zwischen Cytidin (**76**) und der Phosphatklammer **9** (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) und experimentelle maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale des Cytidins im Komplex mit **9j** in gepufferter wässriger Lösung.





**Abbildung 2.98** Die in einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> gefundenen Strukturen des Komplexes zwischen Uridin (**80**) und der Phosphatklammer **9** (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) und experimentelle maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) der <sup>1</sup>H-NMR-Signale des Uridins im Komplex mit **9j** in gepufferter wässriger Lösung.

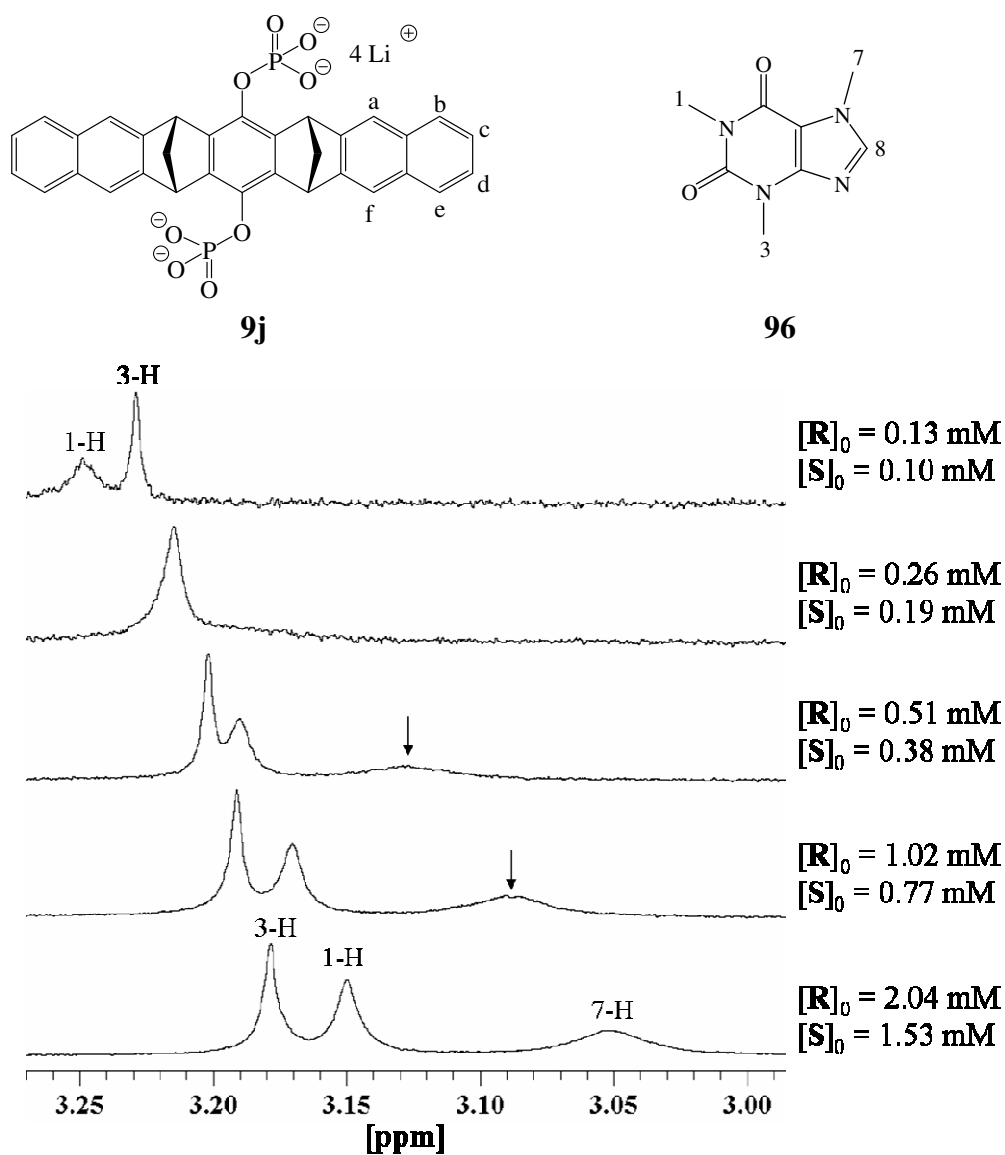
### 2.7.8 Komplexierung von Coffein (96) durch die molekularen Klammern 9j, 9g und 9l und von Theophyllin (97) durch die molekularen Klammern 9j und 9g im Phosphatpuffer



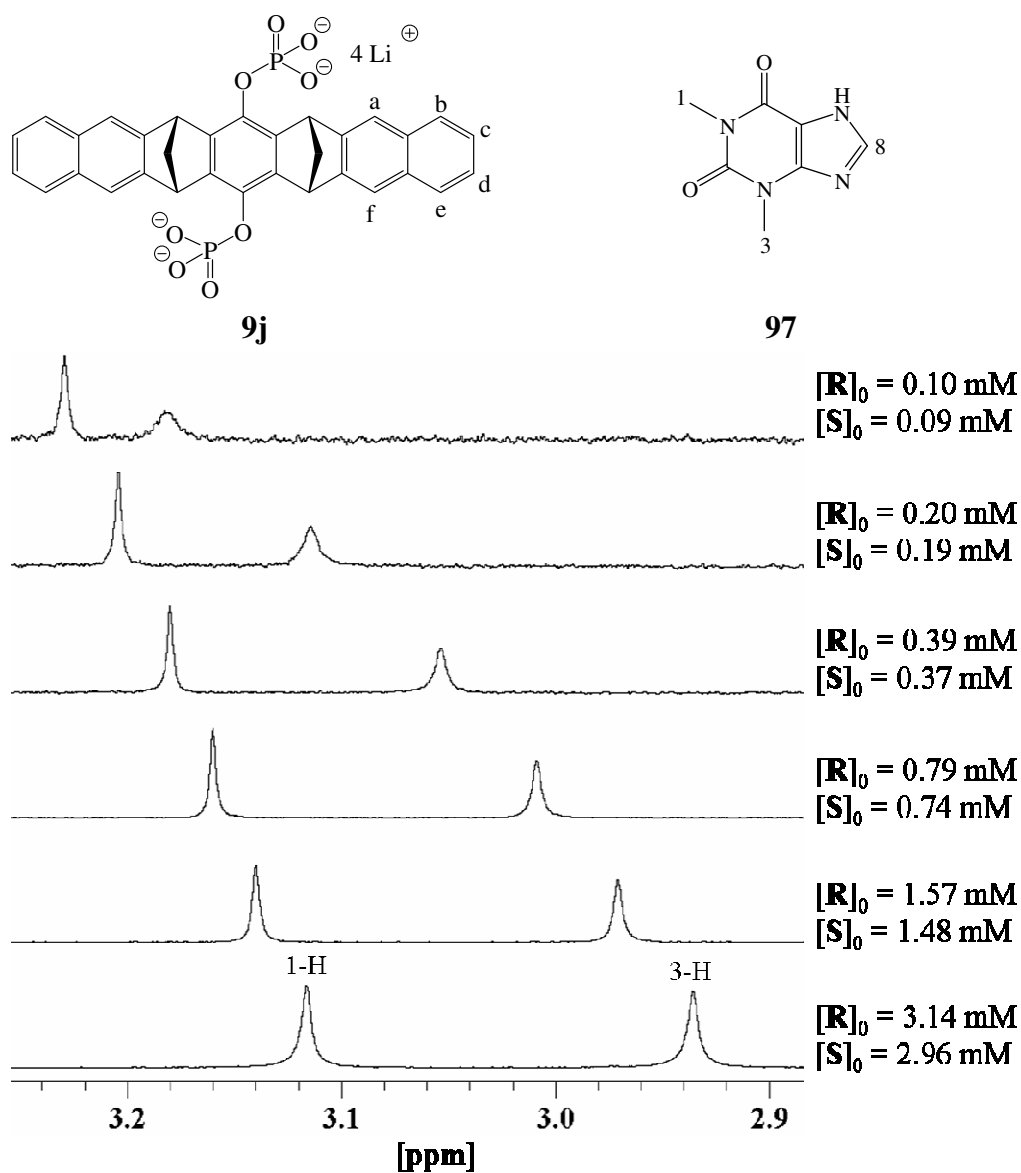
**Abbildung 2.99** Strukturen der Xanthine Coffein (**96**) und Theophyllin (**97**).

Coffein (**96**) und Theophyllin (**97**) besitzen eine strukturelle Verwandtschaft mit den Purinnucleosiden und besitzen ebenfalls physiologische Bedeutung. Daher wurden diese Verbindungen in die Komplexierungsstudie einbezogen.

Die Assoziationskonstanten der Komplexe zwischen Coffein (**96**) und Theophyllin (**97**) und der Phosphatklammer **9j** wurden durch eine  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration bestimmt. Die bei den Titrations erhaltenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren zeigen Abbildung 2.100 und Abbildung 2.101. Die aus den Titrations erhaltenen Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) sowie die maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Gastsignale ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) werden in Tabelle 2.39 und Tabelle 2.40 mit den entsprechenden Daten der Phosphonatklammer **9g** und der Sulfatklammer **9l** verglichen.

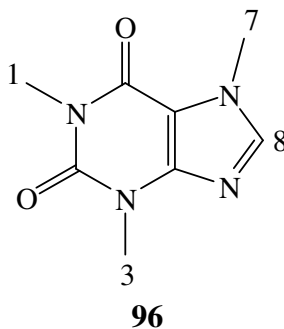


**Abbildung 2.100** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (500 MHz) der Verdünnungstitration zwischen Coffein (**96**) und der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer bei 25 °C.



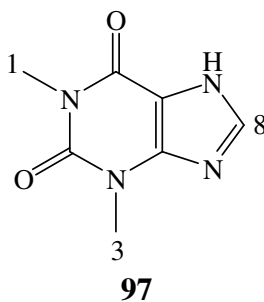
**Abbildung 2.101**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz) der Verdünnungstitration zwischen Theophyllin (97) und der Phosphatklammer 9j im Phosphatpuffer bei 25 °C.

**Tabelle 2.39** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen Coffein (**96**) und den Rezeptoren **9j**, **9g** und **9l** im Phosphatpuffer bestimmt durch eine  $^1H$ -NMR-Verdünnungstitration bei 25 °C.



$\Delta\delta_{max}$						
Rezeptor	1-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>	8-H	$K_a$	$\Delta G$
<b>9j</b>	0.40	0.17	0.94	-	$31400 \pm 2300$	- 6.13
<b>9g</b>	0.71	0.25	1.02	-	$9550 \pm 1170$	- 5.42
<b>9l</b>	0.47	-	-	2.94	$2900 \pm 300$	- 4.72

**Tabelle 2.40** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen Theophyllin (**97**) und den Rezeptoren **9j** und **9g** im Phosphatpuffer bestimmt durch eine  $^1H$ -NMR-Verdünnungstitration bei 25 °C.



$\Delta\delta_{max}$				
Rezeptor	1- CH <sub>3</sub>	3- CH <sub>3</sub>	$K_a$	$\Delta G$
<b>9j</b>	0.17	0.58	$16800 \pm 500$	- 5.76
<b>9g</b>	0.17	0.50	$8700 \pm 640$	- 5.37

Laut  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bilden die neutralen Substrate Coffein (**96**) und Theophyllin (**97**) mit der Phosphatklammer **9j** sehr stabile (1:1)-Komplexe im Phosphatpuffer ( $K_a = 31400$  bzw.  $16800 \text{ M}^{-1}$ ), die deutlich stabiler sind als die entsprechenden Komplexe der Phosphonatklammer **9g** und der Natriumsulfatklammer **9l** (Tabelle 2.39). Die maximalen Komplex-induzierten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen der Gastsignale sind sowohl für die Coffein-Komplexe **96@9j**, **96@9g** und **96@9l** als auch für die Theophyllin-Komplexe **97@9j** und **97@9g** jeweils sehr ähnlich. Leider ließ sich das Signal des Protons 8-H sowohl in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Coffein-Komplexe **96@9j** und **96@9g** als auch in den Theophyllin-Komplexen **97@9j** und **97@9g** wegen Signalverbreiterung nicht lokalisieren, so dass dieses für die Komplexstrukturen aussagekräftige Signal nur in dem Komplex der Sulfatklammer **96@9l** berechnet werden konnte. Da die Signale der anderen Gastprotonen alle ähnlich stark verschoben werden, gehen wir davon aus, dass auch in den Komplexen **96@9j** und **96@9g** das Signal des Protons 8-H am stärksten durch die Komplexbildung beeinflusst wird.

Die Stabilitäten der Komplexe zwischen **96** und **97** und den Rezeptoren **9j,g,l** liegen deutlich über denen der Komplexe mit dem strukturell verwandten Adenosin (**65**).

Beispielsweise wird **65** durch **9j** mit einer Assoziationskonstante von  $K_a = 1470 \text{ M}^{-1}$  um den Faktor 21 bzw. 11 weniger stark gebunden als die Substrate **96** und **97**. Offensichtlich verhindert zum einen die sterisch anspruchsvolle Riboseeinheit in **65** eine effektivere Bindung. Außerdem zeigt der Vergleich der elektrostatischen Potentialoberflächen (EPS) von Coffein (**96**) und Adenin (**111**) (Tabelle 2.41 und Tabelle 2.33 auf S. 164), dass **96** eine deutlich elektropositivere EPS besitzt als **111**.

**Tabelle 2.41** Elektrostatistische Potentialoberflächen von Coffein (**96**) und Theophyllin (**97**). Die Farbskala reicht von - 25 kcal/mol (rot) bis + 25 kcal/mol (blau).

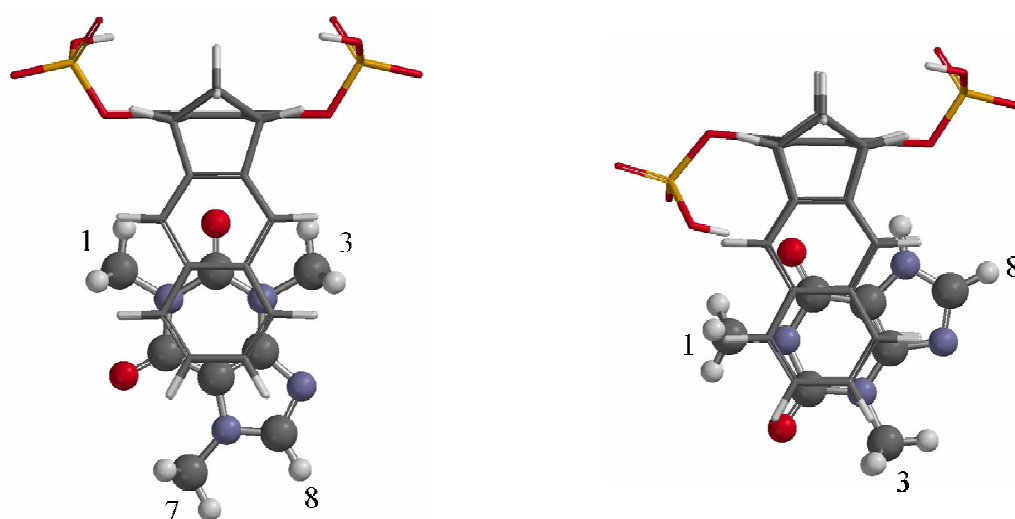
	<b>96</b>	<b>97</b>
<b>Berechnungsmethode</b>		
	<b>MEP [kcal/mol]</b>	
<b>AM1//AM1</b>	+ 3.0	+ 2.7
<b>PM3//PM3</b>	+ 13.5	+ 13.4
<b>AM1//DFT-B3LYP-6-31G**</b>	+ 11.0	+ 12.2

Überraschend ist der Befund, dass die Substrate **96** und **97** durch die Phosphatklammer **9j** ähnlich effektiv gebunden werden wie NMNA (**82**), obwohl in diesen Fällen die Stabilisierung der Komplexe nicht durch Coulomb- sowie Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen möglich ist. Scheinbar dominieren hier hydrophobe Effekte sowie dispersive Wechselwirkungen die Bindung von **96** und **97**.

Der Vergleich zwischen den Assoziationskonstanten der Komplexe zwischen den Xanthinderivaten **96** und **97** und den Rezeptoren **9j**, **9g** und **9l** (vgl. Tabelle 2.39 und Tabelle 2.40) offenbaren große Unterschiede in den Rezeptoreigenschaften. Die Phosphatklammer **9j** bindet **96** im Phosphatpuffer um den Faktor 3 besser als die Phosphonatklammer **9g** und sogar um den Faktor 10 besser als die Sulfatklammer **9l**. Auch hinsichtlich der Komplexbildung von **97** scheint **9j** der effizienteste Rezeptor zu sein (Komplexbildungsdaten von **97** mit der Sulfatklammer **9l** liegen bislang nicht vor). So wird Theophyllin (**97**) durch **9j** immerhin um den Faktor 2 stärker gebunden als durch die Phosphonatklammer **9g**. Die zum Teil gravierenden Unterschiede in den Rezeptoreigenschaften können zum heutigen Zeitpunkt noch nicht verstanden werden, da nicht genügend Komplexbildungsdaten der hier untersuchten wasserlöslichen Klammern vorliegen. Möglicherweise spielt auch das Eigenassoziationsverhalten der hier untersuchten Rezeptoren bei den sehr unterschiedlichen Rezeptoreigenschaften eine gewisse Rolle.

### 2.7.8.1 Berechnung der Komplexstrukturen der Komplexe von Coffein (96) und Theophyllin (97) mit der Phosphatklammer 9 ( $R = OP(OH)O_2^-$ )

Die sehr ähnlichen  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte der  $^1H$ -NMR-Signale der Substrate **96** und **97** in den Komplexen mit den Rezeptoren **9j** und **9g** legen nahe, dass die Komplexstrukturen ähnlich sind. Zur Modellierung der Komplexe **96@9j** und **97@9j** wurden Monte-Carlo-Konformerensuchen (MacroModel 9.0, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> durchgeführt. Die hieraus erhaltenen energieniedrigsten Strukturen sind in Abbildung 2.102 dargestellt.



**Abbildung 2.102** Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltenen energieniedrigsten Strukturen der Komplexe der Phosphatklammer **9** ( $R = OP(OH)O_2^-$ ) mit Coffein (**96**) (*links*) und mit Theophyllin (**97**) (*rechts*) in der Seitenansicht.

**96** und **97** unterscheiden sich lediglich um eine Methylgruppe am Stickstoffatom des Imidazolrings. Dennoch liefern die Monte-Carlo-Konformerensuchen der Komplexe der Phosphatklammer **9** ( $R = OP(OH)O_2^-$ ) mit **96** und **97** deutlich unterschiedliche Energieminimumstrukturen (siehe Abbildung 2.102). Lediglich das Bindungsmotiv der  $\pi$ -Stapelwechselwirkung mit dem 6-Ring des Xanthingerüsts findet sich in beiden Energieminimumstrukturen wieder.

Der für das  $^1H$ -NMR-Signal der Methylprotonen 7-CH<sub>3</sub> gefundene  $\Delta\delta_{\max}$ -Wert (0.94 ppm) im Komplex zwischen Coffein (**96**) und der Phosphatklammer **9j** ist deutlich größer als der  $\Delta\delta_{\max}$ -Wert der Methylprotonen 1-CH<sub>3</sub> und 3-CH<sub>3</sub> ( $\Delta\delta_{\max} = 0.40$  und 0.17 ppm). Dieser Sachverhalt belegt bereits, dass die in der Monte-Carlo-Konformerensuchen für den Komplex



**96@9**(R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) erhaltene Energieminimumstruktur die Struktur des Komplexes in Lösung nicht richtig wiedergibt (vgl. Abbildung 2.102).

Auch die für den Theophyllin-Komplex **97@9j** bestimmten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte der Methylprotonen 1-CH<sub>3</sub> und 3-CH<sub>3</sub> zeigen keine Korrelation zu der in Abbildung 2.102 gezeigten Minimumstruktur des Komplexes.

Die Suche nach den in Lösung vorliegenden Konformeren der Komplexe zwischen Coffein (**96**) und Theophyllin (**97**) mit der Klammer **9j** wird hier dadurch erschwert, dass für das Proton 8-H des Imidazolringes in **96** und **97** kein  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Wert ermittelt werden konnte. Wie in den Kapiteln 2.7.4.2.1 und 2.7.4.3.4 bereits diskutiert, können auch in diesem Fall mehrere Konformere zur Gesamtstruktur der Komplexe beitragen und durch schnelle Rotation des Xantheringerüsts innerhalb der Klammerkavität gemittelte Signale dieser Konformere beobachtet werden.

### 2.7.9 Bindung von SAM (95) durch die Phosphatklammer 9j und die Phosphonatklammer 9g im Phosphatpuffer

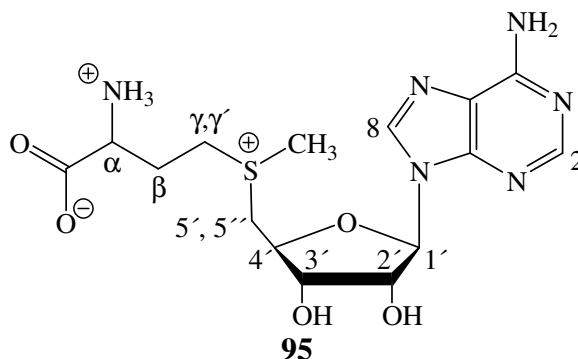
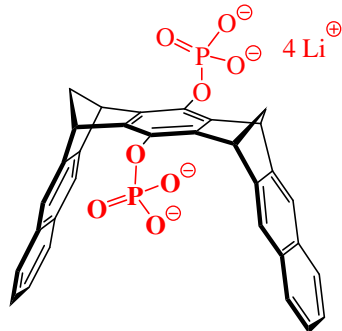
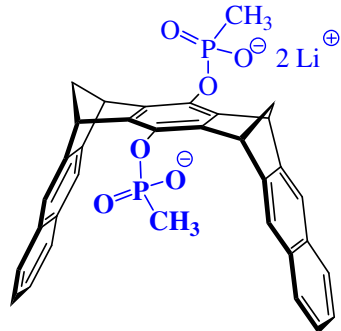
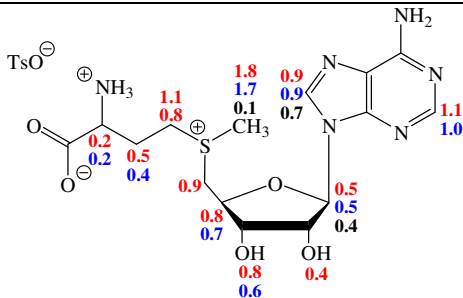
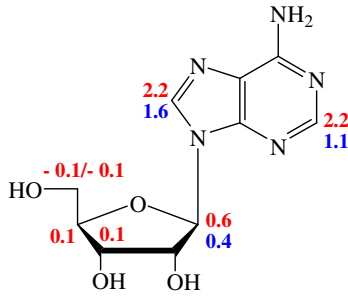
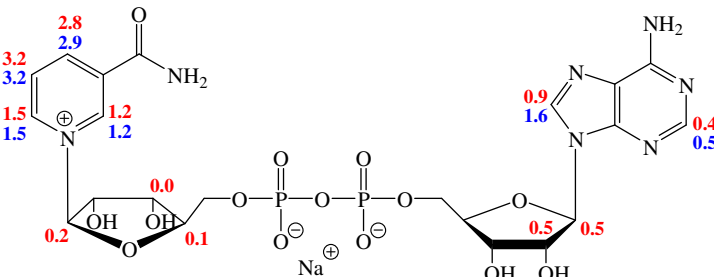


Abbildung 2.103 Struktur von SAM (95).

SAM (**95**) ist ein wichtiger Cofaktor für viele essentielle Methylierungsreaktionen<sup>[126-128]</sup>. Da das mit **95** strukturverwandte Nucleosid Adenosin (**65**) durch die Phosphat- und Phosphonat-substituierten Klammern **9j** und **9g** gebunden wird, wurde SAM (**95**) in die Komplexierungsstudie einbezogen. Die Bestimmung der Assoziationskonstanten der Komplexe zwischen SAM (**95**) und der molekularen Klammer **9j** im Phosphatpuffer und **9g** in CD<sub>3</sub>OD sowie im Phosphatpuffer erfolgte durch eine <sup>1</sup>H-NMR-Titration (vgl. Kapitel 4.3.2.3). Die aus den Titrations gewonnenen Daten sind in Tabelle 2.42 zusammengefasst.

**Tabelle 2.42** Vergleich zwischen den Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ] und maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe der Rezeptoren **9j** und **9g** im Phosphatpuffer bestimmt durch eine  $^1H$ -NMR-Verdünnungstitration bei 25 °C.

					
<b>9j</b>			<b>9g</b>		
Substrat	$K_a$	$\Delta G$	$\Delta\delta_{max}$		
SAM ( <b>95</b> )	5260 ± 570 <sup>a)</sup>	- 5.07			
	1200 ± 300 <sup>b,d)</sup>	- 4.19			
	2960 ± 430 <sup>c,d)</sup>	- 4.73			
Adenosin ( <b>65</b> )	1470 ± 300 <sup>a,d)</sup>	- 4.31			
	1120 ± 150 <sup>b,d)</sup>	- 4.15			
NAD <sup>+</sup> ( <b>83</b> )	4810 ± 1280 <sup>a)</sup>	- 5.02			
	4000 ± 330 <sup>b,d)</sup>	- 4.90			

<sup>a)</sup> Komplex mit der Phosphatklammer **9j**

<sup>b)</sup> Komplex mit der Phosphonatklammer **9g**

<sup>c)</sup> Komplex mit der Phosphonatklammer **9g** in CD<sub>3</sub>OD

<sup>d)</sup>  $^1H$ -NMR-Titration bei konstanter Substratkonzentration

SAM (**95**) bildet stabile Wirt-Gast-Komplexe mit **9j** im Phosphatpuffer sowie mit **9g** in CD<sub>3</sub>OD und im Phosphatpuffer. Die großen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte der <sup>1</sup>H-NMR-Signale der Adeninprotonen sowie der Methylprotonen der Sulfoniumereinheit von SAM (**95**) im Komplex mit den Klammern **9j** und **9g** im Phosphatpuffer zeigen, dass das Substrat in der Klammerkavität gebunden wird, wobei sowohl die Adenineinheit als auch die Sulfoniumereinheit von **95** in der Klammerkavität eingeschlossen wird. Im Komplex zwischen SAM (**95**) und der Phosphonatklammer **9g** in CD<sub>3</sub>OD finden sich lediglich für die Adeninprotonen signifikante Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen, was anzeigt, dass hier die Bindung offenbar ausschließlich über die Adenineinheit erfolgt.

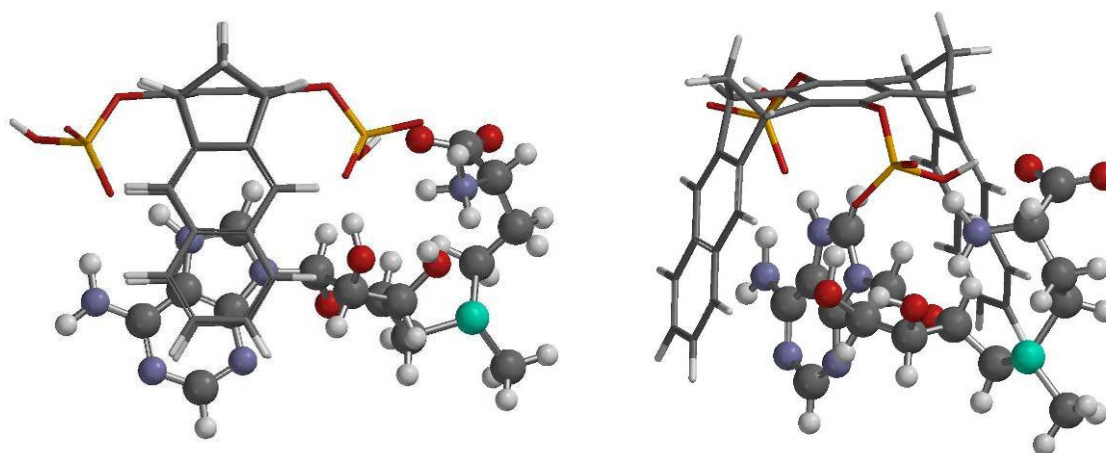
Die Phosphatklammer **9j** bildet mit **95** im Phosphatpuffer einen deutlich stabileren Komplex als die Phosphonatklammer ( $K_a = 5260$  gegenüber  $1200 \text{ M}^{-1}$ ). **9g** bindet SAM (**95**) in CD<sub>3</sub>OD um den Faktor 2 besser als im Phosphatpuffer ( $K_a = 2960$  gegenüber  $1200 \text{ M}^{-1}$ ). Die Stabilität des Komplexes **95@9j** liegt im Bereich der Stabilität des Komplexes zwischen dem Cofaktor NAD<sup>+</sup> (**83**) und **9j** im Phosphatpuffer ( $K_a = 4810 \text{ M}^{-1}$ ). Das mit **95** strukturverwandte Adenosin (**65**) wird hingegen deutlich weniger effizient gebunden ( $K_a = 1470 \text{ M}^{-1}$ ). Im Vergleich dazu besitzt der Komplex der Phosphonatklammer **9g** mit SAM (**95**) im Phosphatpuffer dieselbe Stabilität wie der Komplex mit Adenosin (**65**). NAD<sup>+</sup> (**83**) wird dagegen etwa um den Faktor 3.5 stärker gebunden. Die im Vergleich mit der Phosphonatklammer **9g** deutlich verschiedenen Rezeptoreigenschaften der Phosphatklammer **9j** können bis zum heutigen Zeitpunkt nicht erklärt werden.

### 2.7.9.1 Strukturen der Komplexe zwischen SAM (**95**) und den molekularen Klammern **9j** und **9g** im Phosphatpuffer

Wie bereits erwähnt deuten die großen  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte der <sup>1</sup>H-NMR-Signale sowohl der Adeninprotonen als auch der Methylprotonen der Sulfoniumereinheit von SAM (**95**) im Komplex mit den Klammern **9j** und **9g** im Phosphatpuffer an, dass sowohl die Adenineinheit als auch die Sulfoniumereinheit von **95** in der Klammerkavität eingeschlossen wird. Hierfür gibt es zwei Möglichkeiten: entweder besteht der Komplex zwischen SAM (**95**) und der Klammer **9j** bzw. **9g** aus zwei miteinander schnell äquilibrierenden Strukturen (eine Struktur, in der die Sulfoniumereinheit und eine Struktur, in der die Adenineinheit von **95** in der Klammerkavität

eingeschlossen wird) oder aus einer Struktur, in der beide Bindungsstellen in der Klammerkavität eingeschlossen werden.

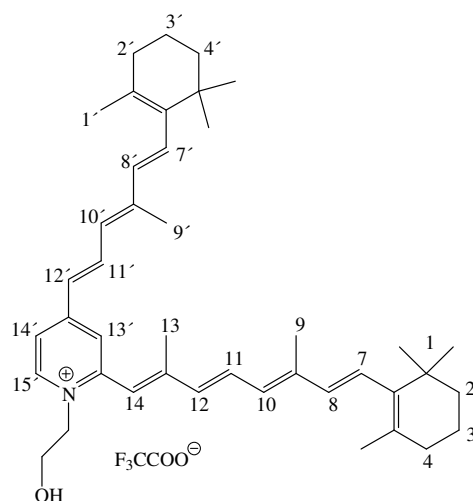
Um Hinweise auf die in Lösung vorliegende Komplexstruktur zu finden sollte auch in diesem Fall eine Monte-Carlo-Konformerensuche in MacroModel<sup>[76, 77]</sup> dienen. Da Kraftfeldparameter für das Sulfoniumion in MacroModel jedoch fehlen, kann eine Monte-Carlo-Konformerensuche unter Berücksichtigung der Lösungsumgebung nicht durchgeführt werden. Die aus der Konformerensuche in der Gasphase (SPARTAN, MMFF94)<sup>[129]</sup> erhaltene energieniedrigste Struktur des Komplexes **95@9**(R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) ist in Abbildung 2.104 gezeigt.



**Abbildung 2.104** Die aus der Konformerensuche (SPARTAN, MMFF94) erhaltene energieniedrigste Struktur des Komplexes **95@9**(R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) in der Seitenansicht (*links*) und in der Frontansicht (*rechts*).

In dieser Struktur ist die Adenineinheit von **95** in der Klammerkavität positioniert. Weitere aus der Konformerensuche erhaltene Konformere besitzen eine sehr ähnliche Struktur. Es wurde kein Komplexkonformer erhalten, in dem die Sulfoniumeinheit bindende Wechselwirkungen mit dem Klammermolekül eingeht. Die aus der Gasphasenrechnung erhaltene energieniedrigste Struktur liefert möglicherweise einen Beitrag zu der im Phosphatpuffer vorliegenden Struktur des Komplexes **95@9j**. Die aus Gasphasenrechnungen erhaltenen Konformere müssen jedoch stets mit Vorsicht betrachtet werden, da Coulomb-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen hier aufgrund der fehlenden Lösungsumgebung eine zu große Gewichtung haben. Die Frage nach der in Lösung vorliegenden Komplexstruktur konnte daher nicht geklärt werden.

### 2.7.10 Komplexierung von A2E durch die Phosphatklammer **9i** und die Phosphonatklammer **9f**



**Abbildung 2.105** Struktur des A2E **84**.

A2E (**84**) ist ein toxisches, lipophiles Kation, das neben seinem Isomer *iso*-A2E (*iso*-**84**) Bestandteil der retinalen Pigmentepithelzellen (RPE-Zellen) der Netzhaut des menschlichen Auges ist.<sup>[130-132]</sup> Es spielt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der so genannten altersbedingten Makula-Degeneration (AMD), einer Augenkrankheit, die zur Erblindung führen kann.<sup>[133-135]</sup> Da bekannt ist, dass die Klammern des Typs **9** elektronenarme aromatische neutrale und kationische Substrate komplexieren, wurde auch **84** in die Komplexierungsstudie einbezogen. **84** ist in Wasser unlöslich, weshalb eine <sup>1</sup>H-NMR-Verdünnungstitration in einem CD<sub>3</sub>OD-D<sub>2</sub>O-Gemisch (V:V = 3:1) durchgeführt wurde. **84** bildet sowohl mit der Hydrogenphosphatklammer **9i** als auch mit der Phosphonatklammer **9f** in diesem Lösungsmittelgemisch einen stabilen Komplex ( $K_a = 2200$  bzw.  $2130 \text{ M}^{-1}$ ) (vgl. Tabelle 2.43)

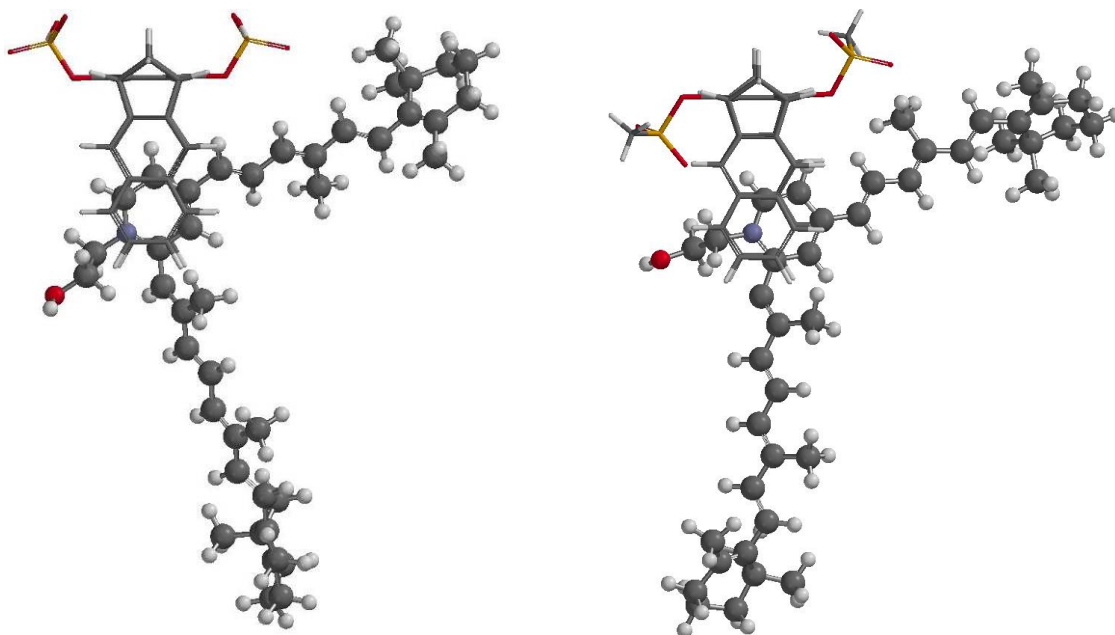
**Tabelle 2.43** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $\text{M}^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen **84** und den Rezeptoren **9i** und **9f** in CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O (V:V = 3:1) bestimmt durch eine <sup>1</sup>H-NMR-Verdünnungstitration bei 25 °C.

Rezeptor	$\Delta\delta_{\text{max}}$						$K_a$	$\Delta G$
	12'-H	13'-H	15'-H	14-H	NCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH		
<b>9i</b>	0.47	0.91	1.10	0.29	0.29	0.13	$2200 \pm 280$	- 4.55
<b>9f</b>	-	-	0.92	-	-	-	$2130 \pm 400$	- 4.53

Da A2E (**84**) durch die Phosphonatklammer **9f** gebunden wird, wurde in einem Kooperationsprojekt mit dem Biotechnologieunternehmen Lynkeus überprüft, ob die Klammer die durch **84** induzierte Apoptose von RPE-Zellen reduziert oder gar verhindert. Es konnte gezeigt werden, dass **9f** die durch **84** induzierte Apoptoserate der RPE-Zellen um 50% senkt. Daher wurden die Klammern **9f** sowie **9i** und weitere Derivate als mögliche Wirkstoffe zur Therapie, Diagnostik und Prophylaxe der Makula-Degeneration zum Patent angemeldet.<sup>[136]</sup>

#### 2.7.10.1 Struktur der Komplexe zwischen **84** und den Klammern **9i** und **9f**

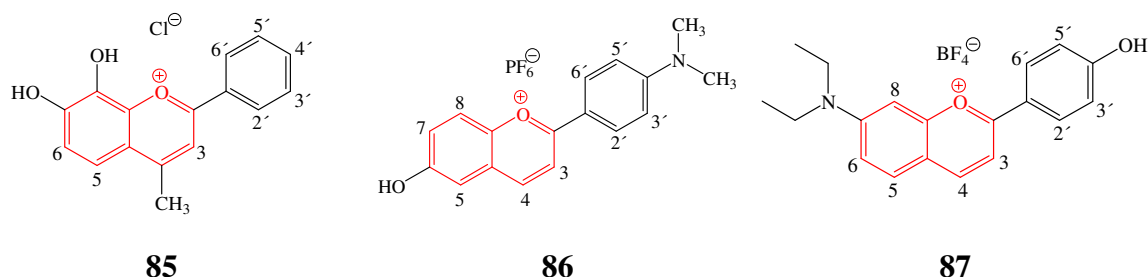
Die Signale der Protonen des Pyridiniumringes zeigen die größten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte, was anzeigt, dass vermutlich der Pyridiniumring in der Klammerkavität gebunden wird (vgl. Tabelle 2.43). Erwartungsgemäß wird in der aus der Monte-Carlo-Konformerensuche für den Komplex **84**@**9**(R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) erhaltenen Energieminimumstruktur gefunden, dass der Pyridiniumring von **84** in der Klammerkavität gebunden wird (Abbildung 2.106). Ein ähnliches Konformer konnte auch für den Komplex mit der Phosphonatklammer **9** (R = OP(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) erhalten werden. Da für das Proton 14'-H kein  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Wert bestimmt werden konnte, ist eine genauere Aussage über die relative Positionierung des Pyridiniumringes in der Kavität der molekularen Klammern **9i** und **9f** nicht möglich.



**Abbildung 2.106** Die aus der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel, AMBER\*/H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen)<sup>[76, 77]</sup> erhaltene energieniedrigste Struktur des Komplexes zwischen A2E (**84**) und der Phosphatklammer **9** (R = OP(OH)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) (links) und der Phosphonatklammer (R = OP(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub><sup>-</sup>) (rechts) in der Seitenansicht.



### 2.7.11 Bindung der Flavyliumsalze 85, 86 und 87 durch die Klammer 9i



**Abbildung 2.107** Strukturen der auf ihre supramolekularen Eigenschaften untersuchten Flavyliumsalze:

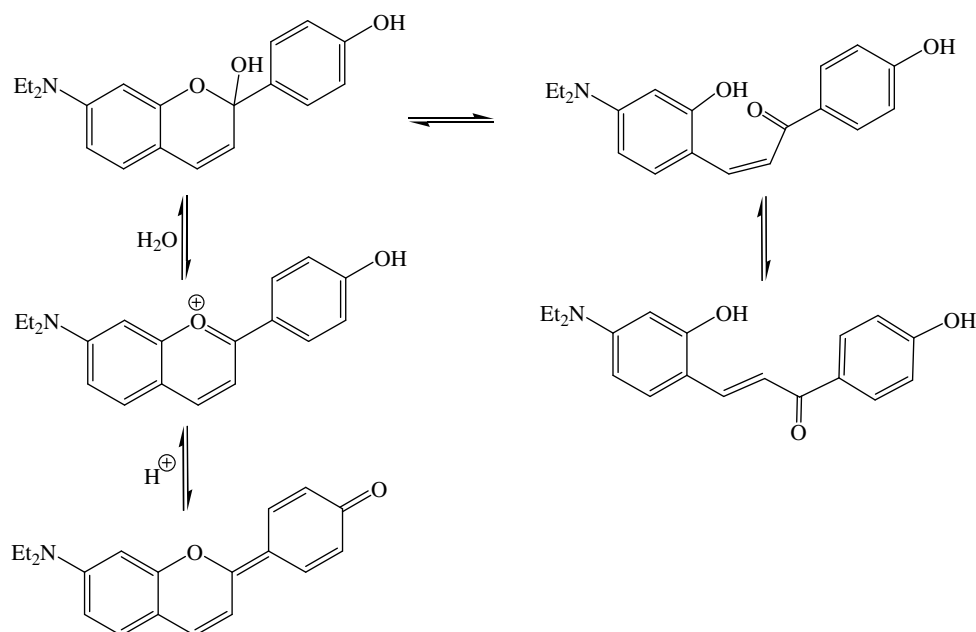
*links:* 7,8-Dihydroxy-4-methylflavyliumchlorid (**85**).

*Mitte:* 4'-Dimethylamino-6-hydroxyflavyliumhexafluoro-phosphat (**86**).

*rechts:* 7-(*N,N*-diethylamino)-4'-hydroxyflavyliumtetrafluoroborat (**87**)

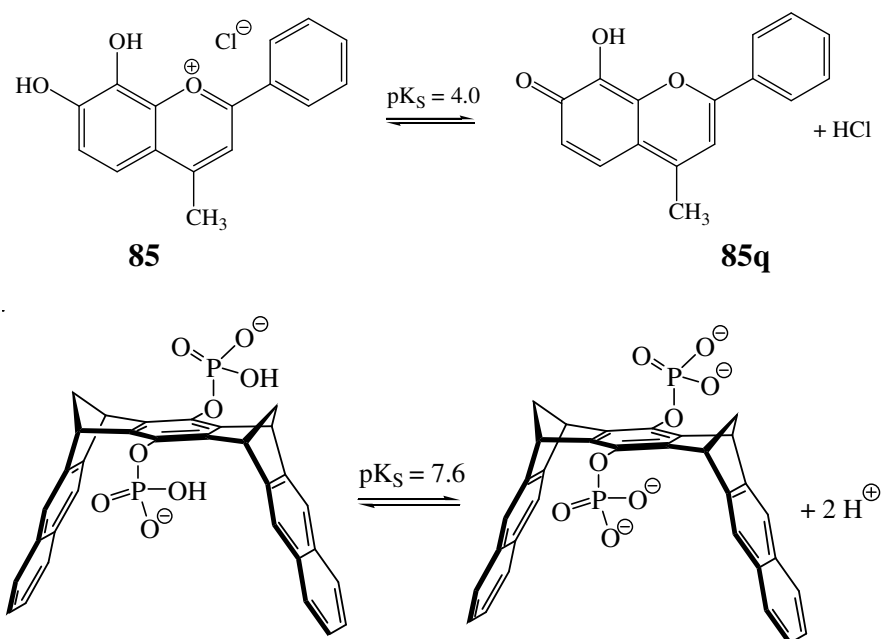
das Flavylumion ist in rot gekennzeichnet.

Die Flavyliumsalze enthalten einen positiv geladenen Pyryliumring, von dem man erwarten kann, dass er eine Wechselwirkung mit der molekularen Hydrogenphosphat-substituierten Klammer **9i** eingeht. Im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der Arbeitsgruppe von F. Pina (Universität Lissabon) wurde die Bindung der Flavyliumsalze **85**, **86** und **87** durch die Hydrogenphosphatklammer **9i** untersucht. Das Flavylumion (rote Markierung in Abbildung 2.107) ist das Grundgerüst der Anthocyanine, die in der Natur wichtige Pflanzenfarbstoffe darstellen. Flavylumionen unterliegen in wässriger Lösung einer Reihe von Gleichgewichtsreaktionen, darunter die Deprotonierung oder Hydratisierung, welche zu neuen Spezies führen, die wiederum unter Öffnung des Heterozyklus zur Bildung von Chalkonformen führen (vgl. Abbildung 2.108).<sup>[137]</sup> Sofern die Hydrogenphosphatklammer **9i** eine dieser Spezies selektiv komplexiert, sollte somit die Beeinflussung eines dieser Gleichgewichtsreaktionen möglich sein.



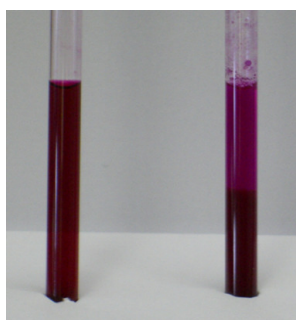
**Abbildung 2.108** Ein Ausschnitt der in wässriger Lösung stattfindenden Reaktionen der Flavylumsalze am Beispiel der Verbindung **87**.

**85** besitzt von den hier untersuchten Flavylumsalzen den niedrigsten  $pK_S$ -Wert ( $pK_S = 4.0$ ) in Wasser, was darauf zurückzuführen ist, dass das Flavylumion in **85** nicht wie bei den aminosubstituierten Verbindungen **86** und **87** durch Mesomerie stabilisiert werden kann. Daher liegt das in Abbildung 2.109 gezeigte Gleichgewicht zwischen dem Flavylumion **85** und dessen deprotonierter chinoider Form **85q** in neutraler bis leicht saurer Lösung auf der Seite der chinoiden Form **85q**. Die Verbindungen **86** und **87** liegen hingegen in Lösung in der Flavylumstruktur vor.



**Abbildung 2.109** *oben*: Protolysegleichgewicht zwischen der Oxonium-Species **85** und der chinoiden Base **85q** in Wasser;  
*unten*: Protolysegleichgewicht zwischen dem Hydrogenphosphat und dem Phosphat der Klammer **9i** in Wasser.

Um zu prüfen, ob **9i** Flavyliumsalze komplexiert, wurde versucht, mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsen der Flavyliumsalze **85**, **86** und **87** in  $\text{D}_2\text{O}$  die Assoziationskonstante ( $K_a$ ) sowie die maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) zu bestimmen. Um sicherzustellen, dass alle Flavyliumsalze in ihrer positiv geladenen Oxonium-Form vorliegen, wurde mit  $\text{D}_2\text{SO}_4$  angesäuertes  $\text{D}_2\text{O}$  ( $\text{pH} = 2 - 3$ ) verwendet. Unglücklicherweise kommt es bei Mischung der hier untersuchten Flavyliumsalze **85**, **86** und **87** mit der Phosphatklammer **9i** in  $\text{D}_2\text{O}$  zu einer Fällung, (siehe Abbildung 2.110) die auch ohne Zugabe von  $\text{D}_2\text{SO}_4$  bei  $\text{pH} = 5$  auftritt.



**Abbildung 2.110** *links*: Lösung von 7-(*N,N*-diethylamino)-4'-hydroxyflavylumtetrafluorborat (**87**) ( $[\text{87}]_0 = 2.14 \text{ mM}$ ) in mit  $\text{D}_2\text{SO}_4$  angesäuertem  $\text{D}_2\text{O}$ ;  
*rechts*: Fällungsreaktion nach Zugabe des Rezeptors **9i** ( $[\text{9i}]_0 = 2.60 \text{ mM}$ ).

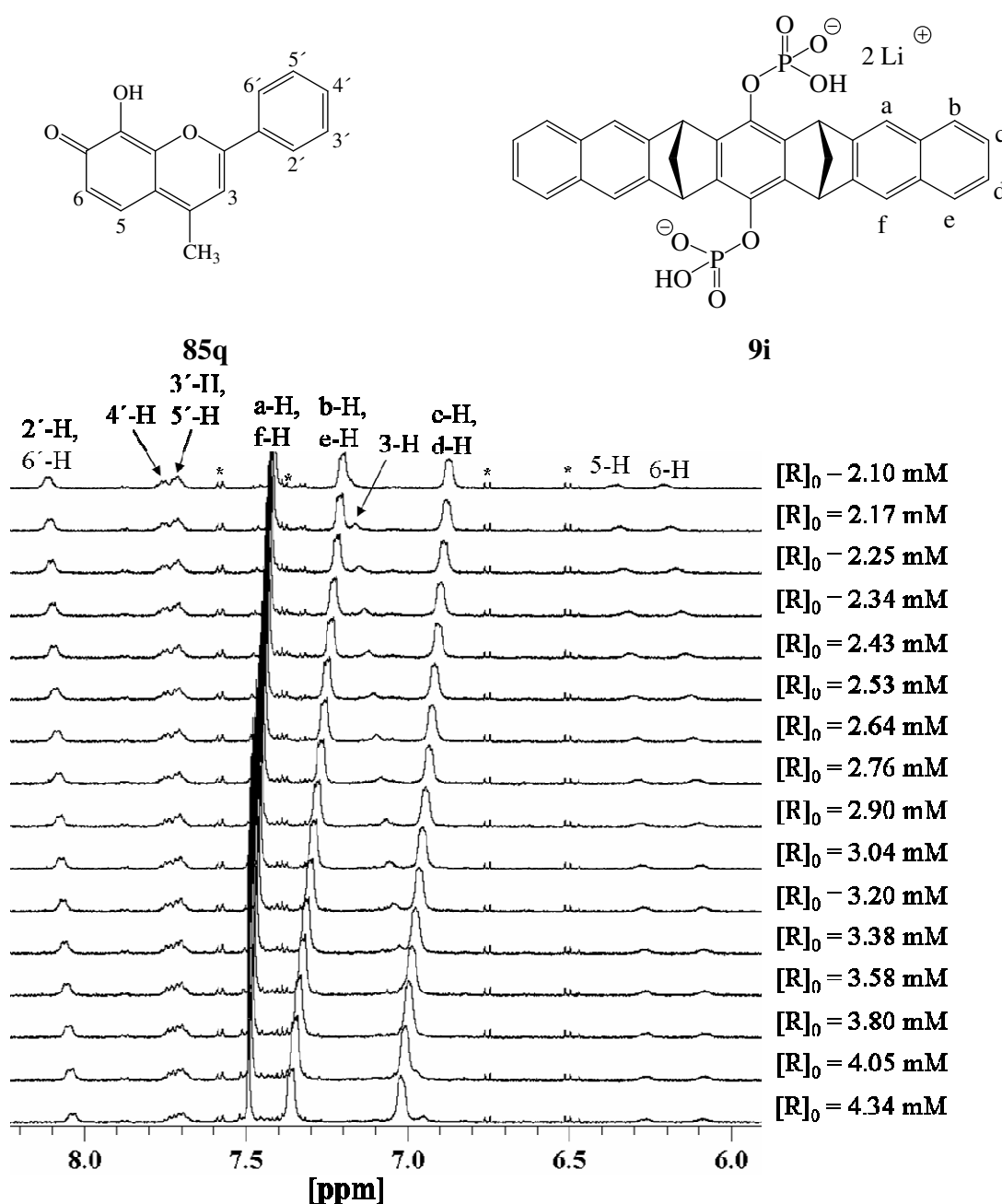
Selbst bei sehr geringer Konzentration von **85** ( $[85] = 1.3 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ), die bei der an der Universität Lissabon durchgeführten UV-Titration eingestellt wurde, fällt der Komplex mit **9i** aus. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse des ausgefällten Feststoffes in DMSO zeigt, dass es sich um den 1:1-Komplex des jeweiligen Flavylumsalzes mit **9i** handelt. Auch im ESI-MS-Spektrum konnten die 1:1-Komplexe zwischen allen untersuchten Flavylumsalzen mit **9i** nachgewiesen werden. Tabelle 2.44 zeigt die Interpretation der bei der ESI-MS-Analyse der Lösungen aus den Flavylumsalzen **85**, **86** und **87** und der Phosphatklammer **9i** beobachteten Peaks.

**Tabelle 2.44** gemessene und theoretische  $m/z$ -Werte der erhaltenen ESI-MS-Peaks einer Lösung aus den Flavylumsalzen **85**, **86** und **87** und der Phosphatklammer **9i** in Methanol.

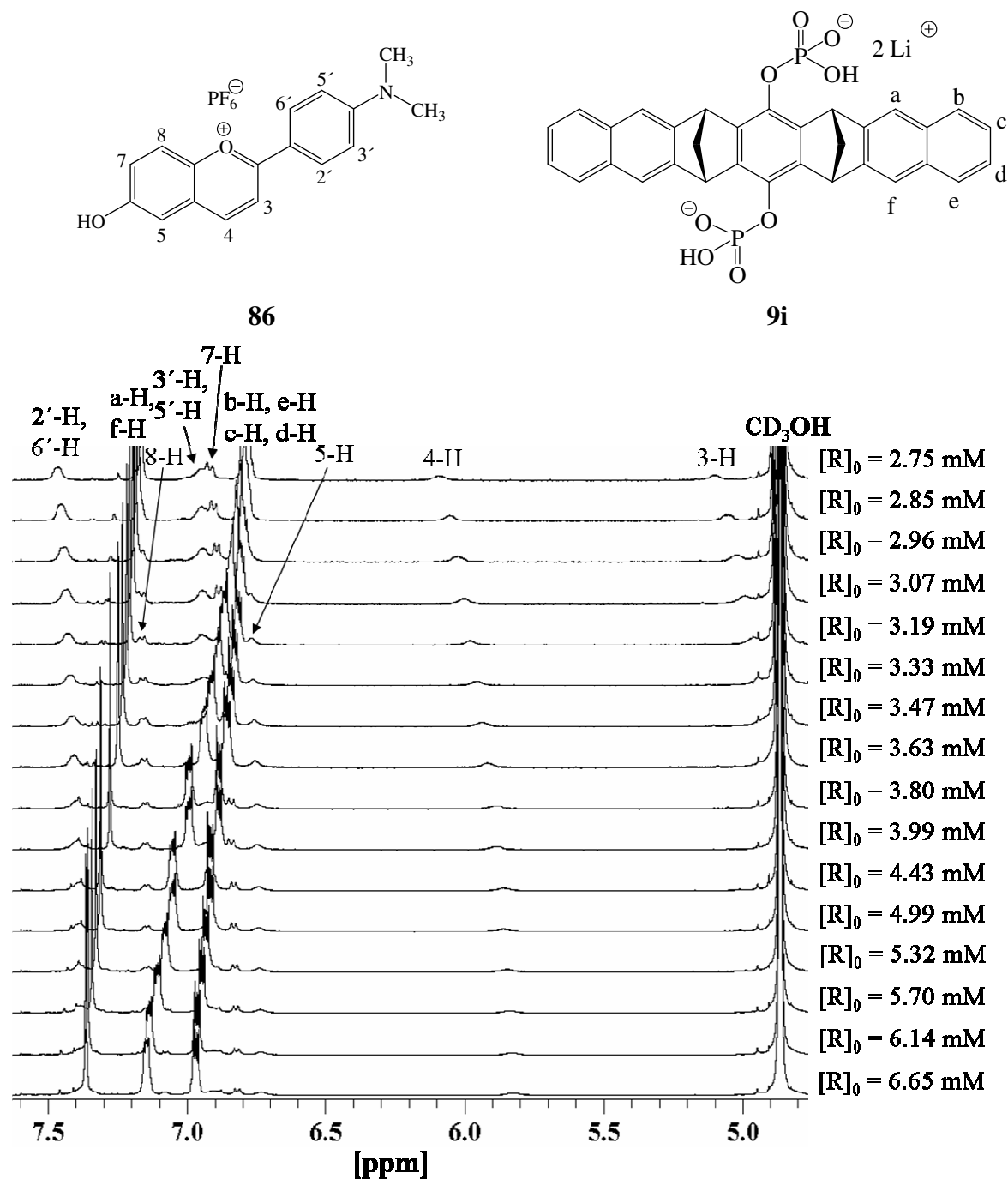
Ion	$(m/z)_{\text{gemessen}}$	$(m/z)_{\text{theoretisch}}$
$(9i - 2 \text{ Li})^{2-}$	298.0367	298.0400
$(9i - 2 \text{ Li} + \text{H})^-$	597.0837	597.0874
$(85 + 9i - \text{Cl} - 2 \text{ Li})^-$	849.1598	849.1660
$(85 - \text{Cl})^+$	253.0848	253.0859
$(9i - 2 \text{ Li})^{2-}$	298.0347	298.0400
$(86 + 9i - \text{PF}_6 - 2 \text{ Li})^-$	862.1909	862.1965
$(86 - \text{PF}_6)^+$	619.0641	619.0699
$(9i - 2 \text{ Li})^{2-}$	298.0360	298.0400
$(87 + 9i - \text{BF}_4 - 2 \text{ Li})^-$	890.2230	890.2289
$(87 + 9i - \text{BF}_4 - 2 \text{ Li} - \text{H})^{2-}$	444.6075	444.6108
$(87 - \text{BF}_4)^+$	294.1495	294.1498

Da in Methanol keine Fällung auftritt, wurden alle  $^1\text{H}$ -NMR-Titrations sowie UV- und spektrofluorimetrische Titrations zur Bestimmung der Assoziationskonstante in Methanol durchgeführt. Zwar konnte kein signifikanter Einfluss der Klammer **9i** auf die Absorptionsspektren der Flavylumsalze **85** (in Lösung **85q**), **86** und **87** in Methanol gefunden werden, (vgl. Abbildung 4.3 – Abbildung 4.8) trotzdem zeigten die Signale aller untersuchten Verbindungen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei Anwesenheit einer äquimolaren Menge der Hydrogenphosphatklammer **9i** große Hochfeldverschiebungen. Daraufhin wurden  $^1\text{H}$ -NMR-Titrations mit konstanter Substratkonzentration für die Verbindungen **85q**, **86** und **87**

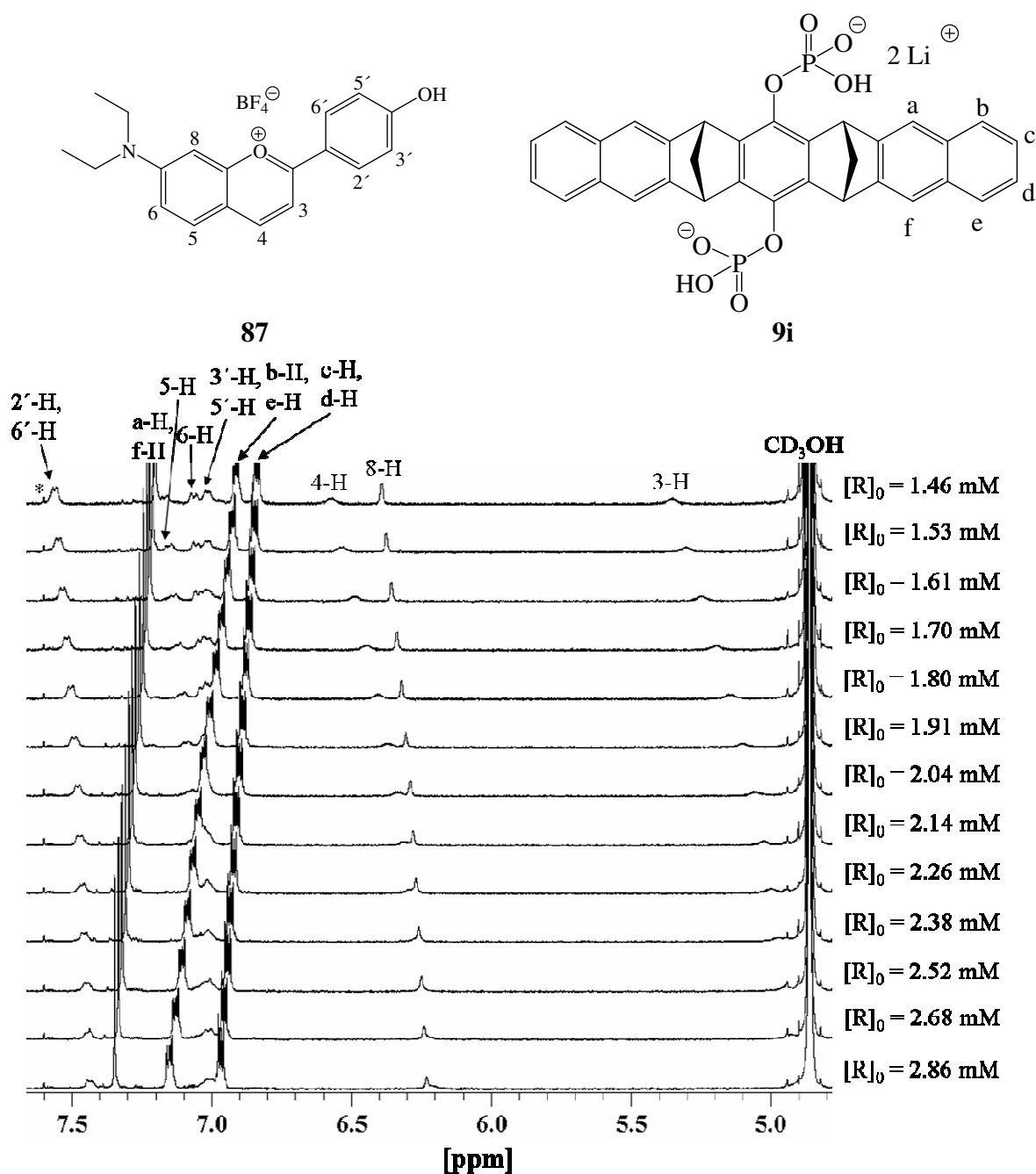
mit **9i** in CD<sub>3</sub>OD durchgeführt. Die hierbei erhaltenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zeigen Abbildung 2.111, Abbildung 2.112 und Abbildung 2.113. Es wurde außerdem eine <sup>1</sup>H-NMR-Titration zwischen **85q** und **9i** in mit DCl angesäuertem CD<sub>3</sub>OD durchgeführt. Die Zugabe von DCl bewirkt, dass zum einen die chinoide Base **85q** zum Flavylumion **85** und zum anderen die Phosphatklammer **9i** zur freien Phosphorsäure **9h** protoniert wird. Die aus dieser Titration erhaltenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zeigt Abbildung 2.115.



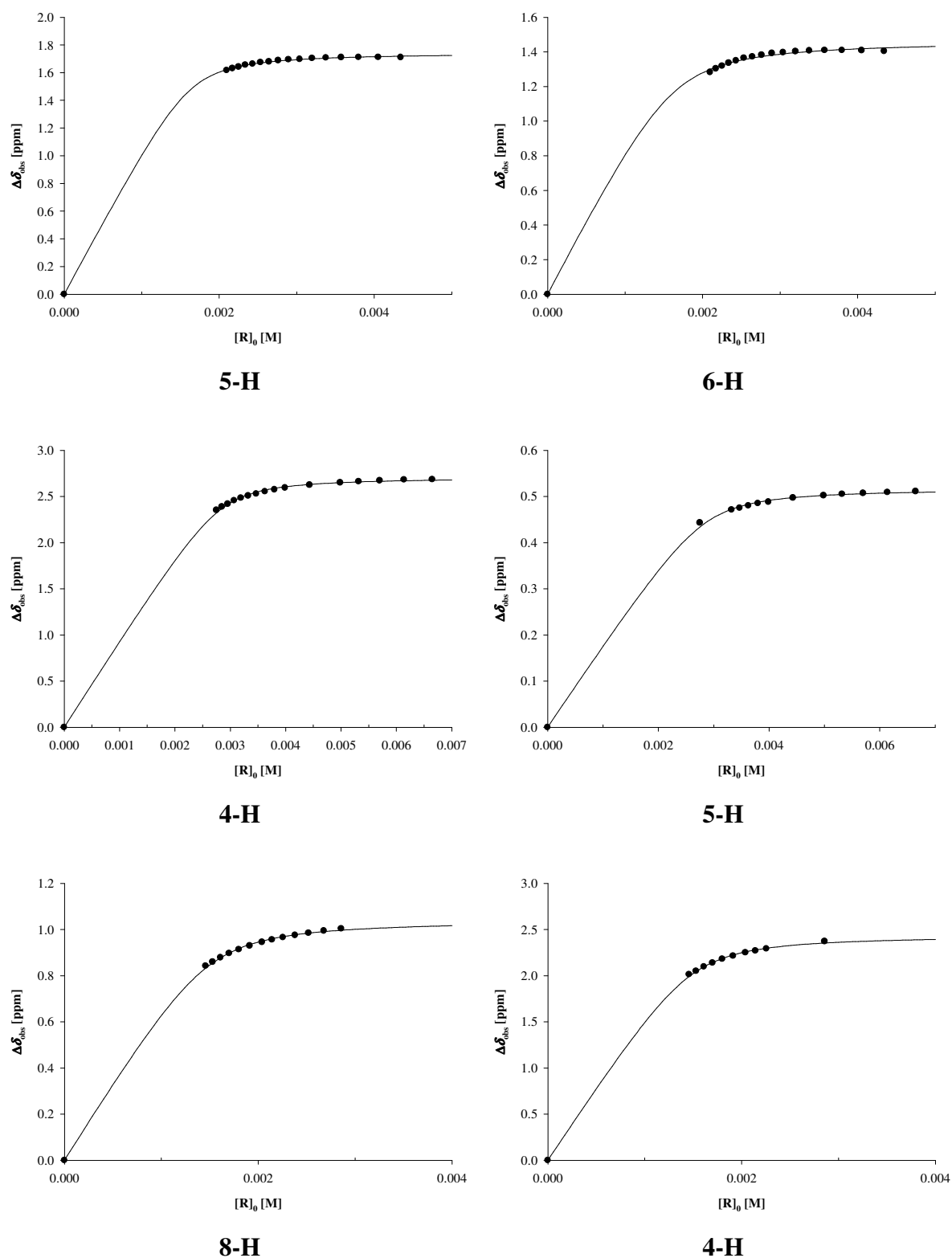
**Abbildung 2.111** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (500 MHz) der <sup>1</sup>H-NMR-Titration zwischen **85q** ( $[85q]_0 = 1.64$  mM) und der Phosphatklammer **9i** in CD<sub>3</sub>OD bei 25 °C.



**Abbildung 2.112**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz) der  $^1\text{H}$ -NMR-Titration zwischen dem Flavylum Salz **86** ( $[\text{86}]_0 = 2.85 \text{ mM}$ ) und der Phosphatklammer **9i** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei 25 °C.

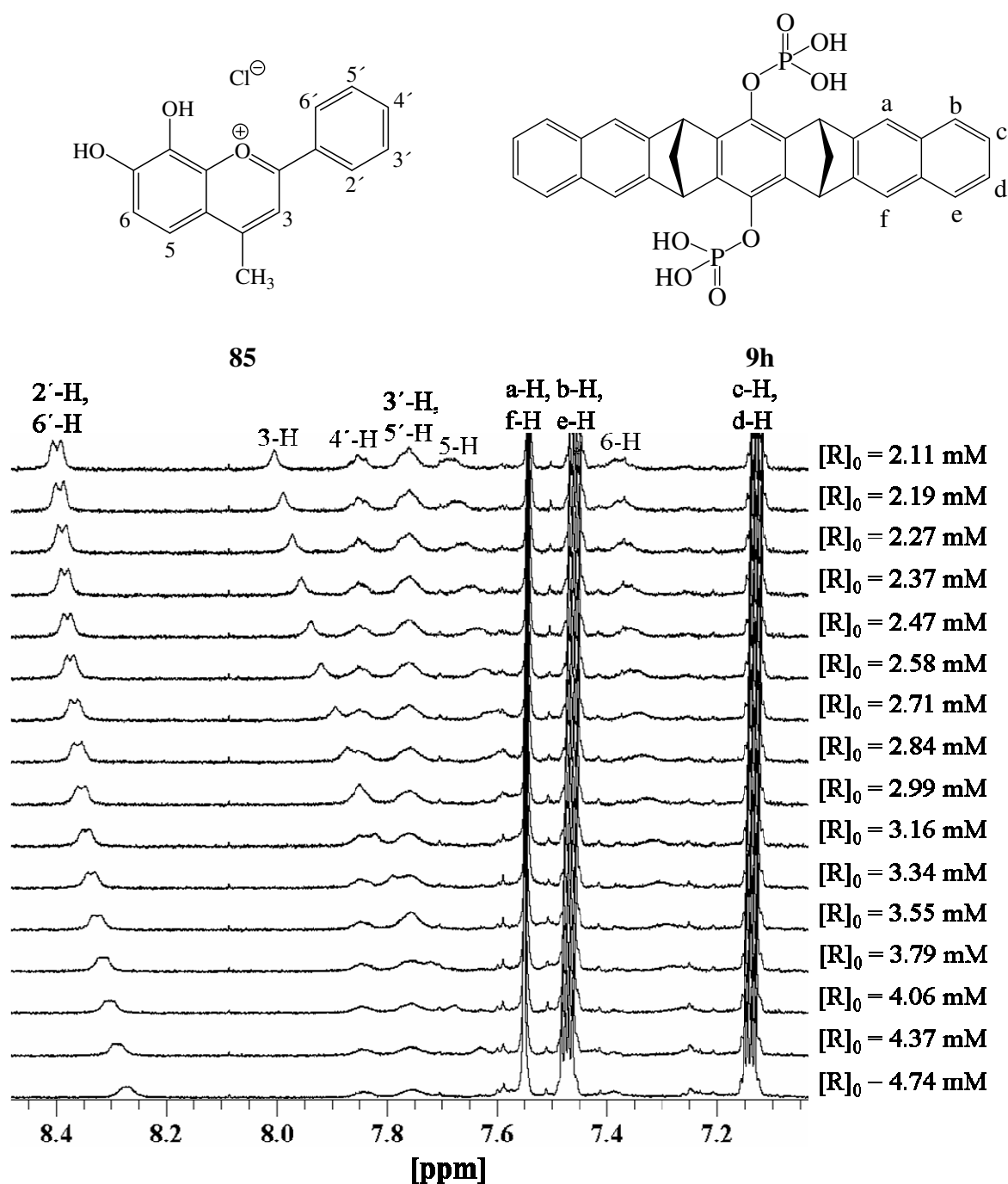


**Abbildung 2.113**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz) der  $^1\text{H}$ -NMR-Titration zwischen dem Flavylumsalz **87** ( $[\text{87}]_0 = 1.50 \text{ mM}$ ) und der Phosphatklammer **9i** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei  $25^\circ\text{C}$ .

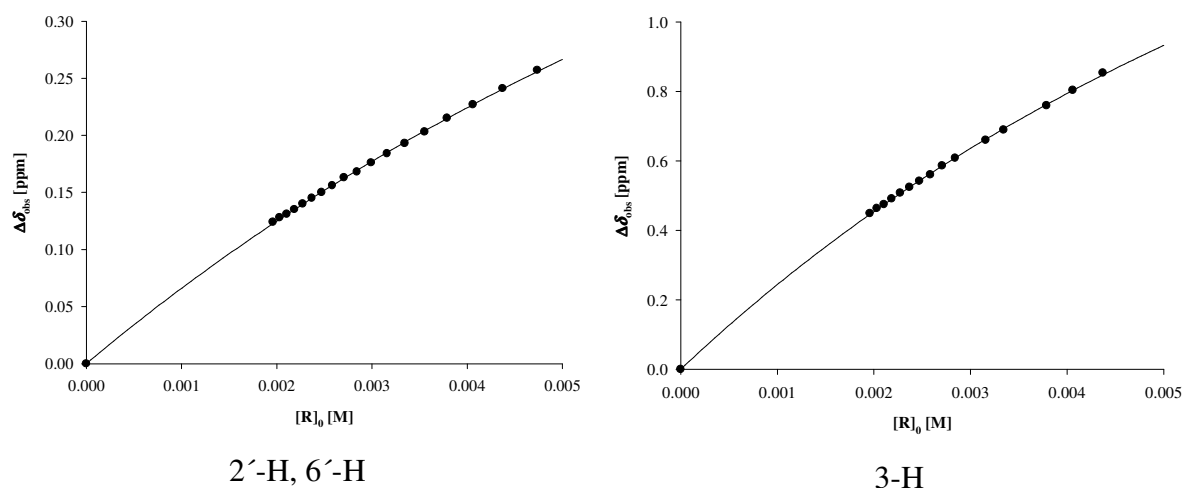


**Abbildung 2.114** Abhängigkeit der Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale von **85q** (*oben*) und den Flavyliumsalzen **86** (*Mitte*) und **87** (*unten*) von der Konzentration der Phosphatklammer  $[9i]_0$ . Die Assoziationskonstanten der Komplexe **85q@9i**, **86@9i** und **87@9i** wurden zu  $K_a = 20000 \text{ M}^{-1}$  abgeschätzt.



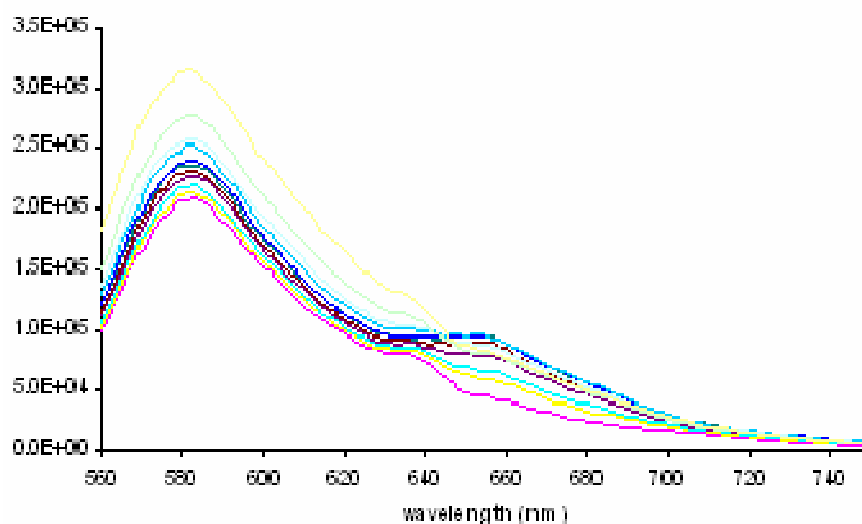


**Abbildung 2.115**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz) der  $^1\text{H}$ -NMR-Titration zwischen dem Flavilyumsalz **85** ( $[\mathbf{85}] = 1.91 \text{ mM}$ ) und der Phosphatklammer **9h** in mit DCl (36% DCl in  $\text{D}_2\text{O}$ ) angesäuertem  $\text{CD}_3\text{OD}$  (der Substratlösung mit dem Volumen  $V_0 = 2 \text{ mL}$  wurden  $3 \mu\text{L}$  DCl zugesetzt, wodurch die chinoide Base **85q** in das Flavilyumsalz **85** und das Lithiumsalz der Phosphatklammer **9i** in die freie Säure **9h** überführt wird) bei  $25^\circ\text{C}$ .

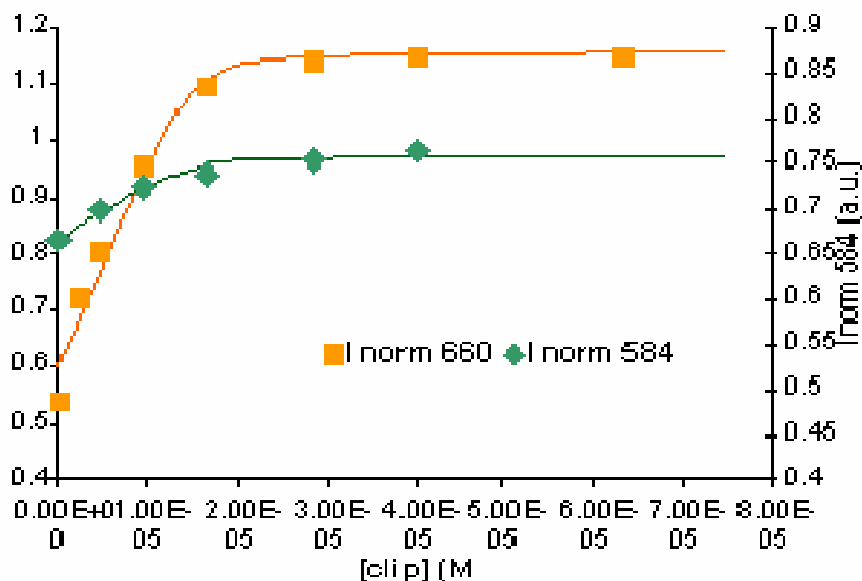


**Abbildung 2.116** Abhängigkeit der Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{obs}}$ ) der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale des Flavylumsalzes **85** von der Konzentration der Phosphatklammer  $[\mathbf{9h}]_0$ .

Zur unabhängigen Bestimmung der Assoziationskonstanten der Komplexe zwischen **85q**, **86** und **87** und der Phosphatklammer **9i** wurden an der Universität Lissabon spektrofluorimetrische Titrations durchgeführt. Als repräsentatives Beispiel sind die für die Titration zwischen **85q** und **9i** gewonnenen Fluoreszenzspektren in Abbildung 2.117 gezeigt. Die Abhängigkeit der Emissionsintensität von **85q** von der Konzentration der Phosphatklammer **9i** zeigt Abbildung 2.118.



**Abbildung 2.117** Spektrenschar der Fluoreszenztitration zwischen dem Flavylumsalz **85q** ( $[\mathbf{85q}]_0 = 1.52 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ) und der Phosphatklammer **9i** in Methanol bei 25 °C.



**Abbildung 2.118** Abhängigkeit der Emissionsintensität von der Konzentration der Phosphatklammer **9i** aus der Fluoreszenztitration zwischen **85q** und der Phosphatklammer **9i** bei 660 nm und 584 nm in Methanol.

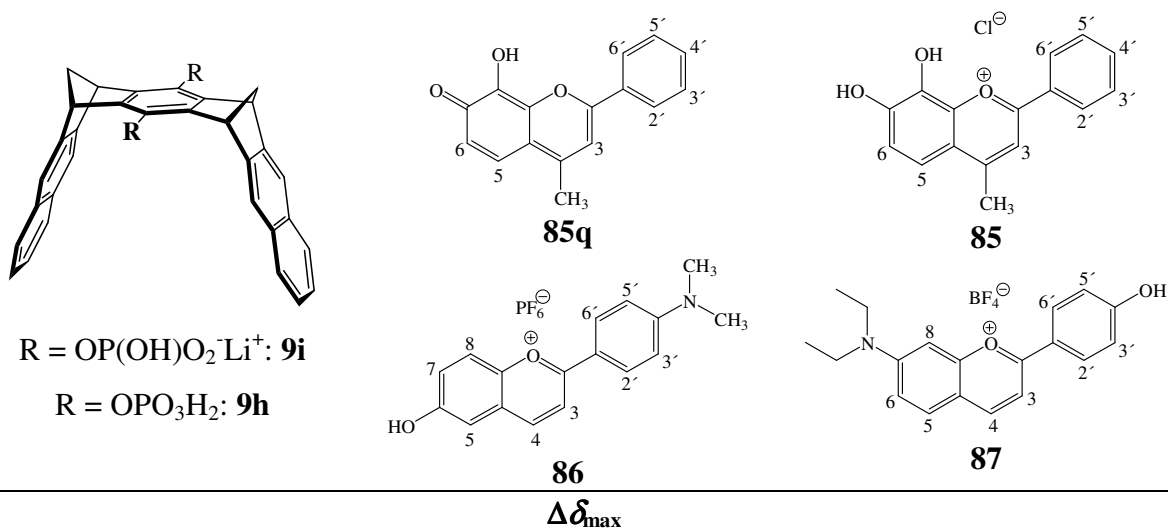
$$\Delta I_{obs} = \frac{\Delta I_{max}}{[S]_0} \cdot \left( \frac{1}{2} \cdot \left( [R]_0 + [S]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \cdot \left( [R]_0 + [S]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - [R]_0 \cdot [S]_0} \right) \quad 7$$

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum einer Mischung aus den Verbindungen **85q**, **86** oder **87** mit **9i** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  sind die Signale, welche den Substratprotonen zugeordnet wurden, breit. Auch im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum einer Mischung aus Flavyliumsals **85** und der Klammer **9h** in saurem  $\text{CD}_3\text{OD}$  sind die Substratsignale breit. Diese Beobachtung deutet auf einen dynamischen Austauschprozess in einer mit der „NMR-Zeitskala“ vergleichbaren Geschwindigkeit zwischen komplexiertem und freiem Gast hin. Der Austauschprozess ist jedoch immer noch so schnell, dass nur gemittelte Signale zwischen freiem und komplexiertem Gast beobachtet werden. Im Konzentrationsbereich der hier durchgeführten  $^1\text{H}$ -NMR-Titrations der Verbindungen **85q**, **86** oder **87** mit der Klammer **9i** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  ändern sich die chemischen Verschiebungen der Substratsignale kaum, was bereits darauf hindeutet, dass diese Verbindungen sehr stabile Komplexe mit der Klammer **9i** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bilden. Die geringe Abhängigkeit der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Substratprotonen von der Konzentration an **9i** lässt die Bestimmung der maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{max}$ ) mit hoher Genauigkeit zu. Jedoch erschwert diese Begebenheit die genaue Bestimmung der Assoziationskonstanten ( $K_a$ ). Die Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) der Komplexe der

Verbindungen **85q**, **86** und **87** mit der Hydrogenphosphatklammer **9i** wurden zu  $K_a = 20000 \text{ M}^{-1}$  abgeschätzt.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale des Flavyliumsalzes **85** bei der Titration mit der freien Phosphorsäure **9h** in saurem  $\text{CD}_3\text{OD}$  besitzen dagegen eine große Konzentrationsabhängigkeit, was bereits darauf hindeutet, dass der Komplex **85@9h** deutlich weniger stabil ist, als die Komplexe der Verbindungen **85q**, **86** und **87** mit der Hydrogenphosphatklammer **9i**. Die aus den  $^1\text{H}$ -NMR- und Fluoreszenztitrations gewonnenen Daten sind in Tabelle 2.45 zusammengestellt.

**Tabelle 2.45** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $\text{M}^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ] und maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) [ppm] der Substratprotonen der Rezeptor-Substrat-Komplexe zwischen **85q**, **86** und **87** und der Hydrogenphosphatklammer **9i** sowie des Komplexes zwischen **85** und der freien Phosphorsäure **9h** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bestimmt durch eine  $^1\text{H}$ -NMR-Titration bei konstanter Substratkonzentration bei  $25^\circ\text{C}$ .



Komplex	2'-H/ 6'-H	3'-H/ 5'-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	$K_a$	$\Delta G$
<b>85q@9i</b>	0.50	0.05	1.55		1.84 FT <sup>a)</sup>	1.51			$\approx 20000$ $3.98 \cdot 10^6$	- 5.86 - 8.99
<b>86@9i</b>	0.96	0.10	3.47	2.71 FT <sup>a)</sup>	0.51		0.62	0.74	$\approx 20000$ 15800	- 5.86 - 5.72
<b>87@9i</b>	0.84	0.04	3.05	2.48 FT <sup>a)</sup>	0.91	0.44		1.04	$\approx 20000$ 50100	- 5.86 - 6.40
<b>85 @9h<sup>b)</sup></b>	0.78	0.01	2.79		1.86	0.91			$100 \pm 25$	- 2.72

<sup>a)</sup> spektrofotometrische Titration (J. Parola, Universität Lissabon)<sup>[137]</sup>

<sup>b)</sup> Durch Zugabe eines großen Überschusses an DCl wurde die chinoide Base **85q** in das Flavyliumsalz **85** und die Hydrogenphosphatklammer **9i** in die freie Phosphorsäure **9h** überführt.

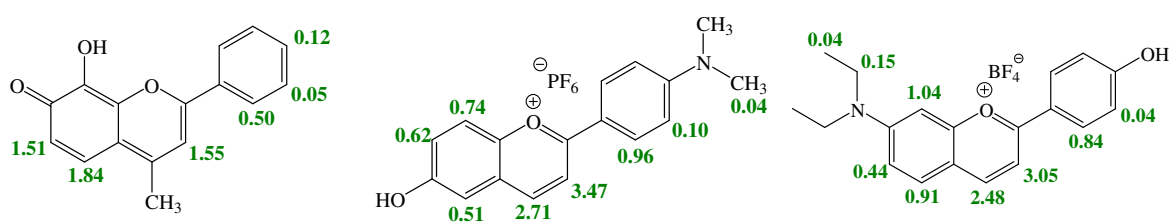
Die großen  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte, welche für die aromatischen  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Substratprotonen bestimmt wurden, zeigen, dass alle Substrate in der Klammerkavität gebunden werden. Die Signale der Protonen 3-H und 4-H der Flavylumsalze **86** und **87** im Komplex mit **9i** sowie das Signal des Protons 3-H im Komplex zwischen **85** und **9h** zeigen die größten  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte, was darauf hindeutet, dass der positiv geladene Pyryliumring in der Klammerkavität positioniert ist, wobei 3-H und 4-H vermutlich auf die zentrale Benzol-„Spacereinheit“ der Klammer gerichtet sind. Im Komplex der chinoiden Base **85q** mit der Klammer **9i** findet man für die Protonen 3-H, 5-H und 6-H sehr ähnlich große  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte (1.55, 1.84 und 1.51 ppm), was darauf hindeutet, dass beide Ringe des Flavylumions in der Klammerkavität eingeschlossen werden. Während die Stabilitäten der Komplexe der Substrate **85q**, **86** und **87** mit der Hydrogenphosphatklammer **9i** in der gleichen Größenordnung liegen, ist der Komplex des Flavylumsalzes **85** mit der freien Phosphorsäure **9h** deutlich weniger stabil. Die aus den spektrofluorimetrischen Titrations erhaltenen Assoziationskonstanten der Komplexe zwischen den Substraten **85q**, **86** und **87** mit **9i** weichen zum Teil sehr stark von den aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Messungen erhaltenen Konstanten ab. Die Assoziationskonstanten der Komplexe zwischen **86** und **87** und **9i** konnten durch eine spektrofluorometrische Titration zu  $K_a = 15800 \text{ M}^{-1}$  bzw.  $50100 \text{ M}^{-1}$  bestimmt werden und liegen somit in der gleichen Größenordnung wie der aus der  $^1\text{H}$ -NMR-Methode abgeschätzte Wert ( $K_a \approx 20000 \text{ M}^{-1}$ ). Dagegen ist die aus der spektrofluorimetrischen Titration ermittelte Assoziationskonstante des Komplexes zwischen **85q** und **9i** mit  $K_a = 3.98 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$  um den Faktor 200 größer als die aus der  $^1\text{H}$ -NMR-Messung abgeschätzte Konstante ( $K_a \approx 20000 \text{ M}^{-1}$ ). Dieser drastische Unterschied in den mit  $^1\text{H}$ -NMR- und spektrofluorimetrischer Titration bestimmten Assoziationskonstanten ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zu erklären. Da die Flavylum-Spezies **85** auch in Anwesenheit der Klammer **9h** keine messbare Fluoreszenz zeigt, konnte die Assoziationskonstante des Komplexes **85@9h** durch eine spektrofluorimetrische Titration nicht bestimmt werden.

Auffällig ist, dass das neutrale Substrat **85q** durch die Hydrogenphosphatklammer **9i** ähnlich effektiv gebunden wird, wie die positiv geladenen Substrate **86** und **87**, obwohl eine Stabilisierung des Komplexes **85q@9i** nicht durch attraktive Coulomb-Wechselwirkungen sowie Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen möglich ist. Das Flavylumion **85** wird dagegen durch die ungeladene freie Phosphorsäure **9h** lediglich schwach gebunden ( $K_a = 100 \text{ M}^{-1}$ ). Diese Ergebnisse zeigen, dass die negativ geladenen Substituenten der Hydrogenphosphatklammer **9i** offenbar nicht nur Komplexe mit kationischen Substraten, sondern auch mit neutralen, elektronenarmen Gästen stabilisieren. Die ungeladene freie Phosphorsäure **9h** vermag dies

nicht. Diese Befunde sind konform mit der Tatsache, dass das neutrale, elektronenarme Substrat Coffein (**96**) durch die Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer gleich stark gebunden wird wie das kationische NMNA (**82**) (vgl. Kapitel 2.7.8). Die geringe Stabilität des Komplexes **85@9h** zeigt auch, dass der Einfluss der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung auf die Stabilität dieses Komplexes deutlich geringer ist, als bisher angenommen.

### 2.7.11.1 Modellierung der Struktur des Komplexes zwischen **85q** und **9i**

Wie bereits erwähnt deuten die großen maximalen Komplex-induzierten Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\max}$ ) der Protonen 3-H und 4-H der Flavylumsalze **86** und **87** im Komplex mit **9i** und von **85** mit **9h** darauf hin, dass der Pyryliumring in der Klammerkavität gebunden wird. Im Komplex der chinoiden Base **85q** mit der Klammer **9i** findet man für die Protonen 3-H, 5-H und 6-H sehr ähnlich große  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte (1.55, 1.84 und 1.51 ppm), was darauf hindeutet, dass beide Ringe des Flavylumions in der Klammerkavität eingeschlossen werden (vgl. Abbildung 2.119). Die Tatsache, dass die Protonen 3-H und 6-H, welche einen Abstand von immerhin 6.7 Å voneinander haben, sehr ähnliche aber moderate  $\Delta\delta_{\max}$ -Werte (1.55 bzw. 1.51 ppm) besitzen, deutet auf ein dynamisches Gleichgewicht mehrerer Komplexkonformere hin.

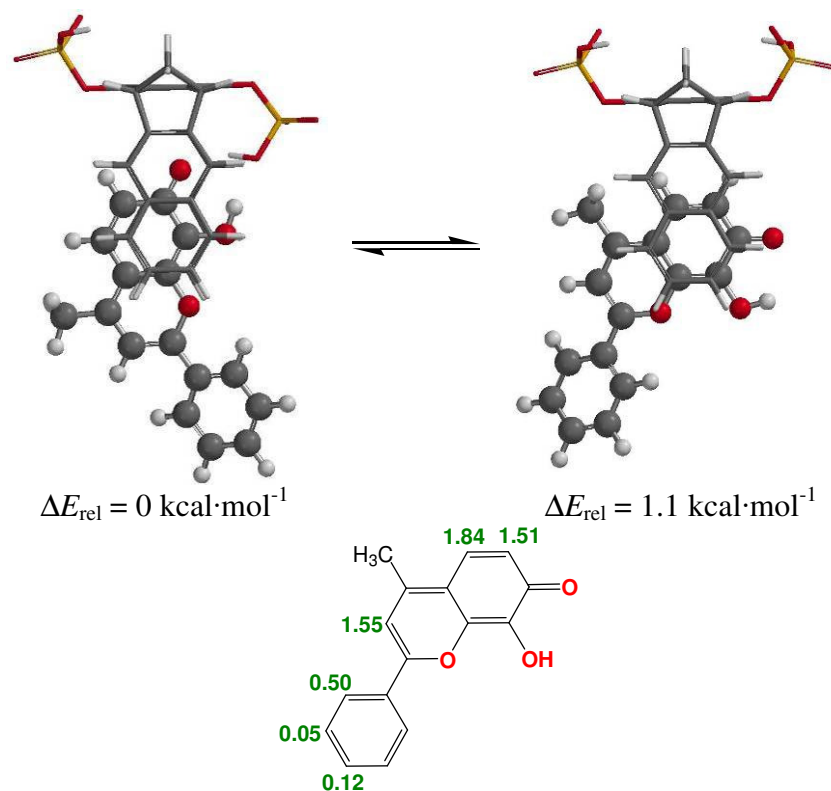


**Abbildung 2.119** maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\max}$ ) [ppm] der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Verbindungen **85q**, **86** und **87** im Komplex mit der Phosphatklammer **9i** und von **85** im Komplex mit der Phosphorsäure-substituierten Klammer **9h** in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

Versuche, die Wirt-Gast-Komplexstrukturen der Komplexe zwischen **86** und **87** mit der Phosphatklammer **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ) mit Kraftfeldmethoden (MMFF94, Monte-Carlo-Konformerensuche) zu modellieren, waren nicht sehr erfolgreich, weil die Gasphasenrechnungen die Coulomb-Wechselwirkungen zwischen den positiv geladenen Flavylumsalzen und der negativ geladenen Phosphatklammer **9i** sowie

Wasserstoffbrückenbindungen überbewertet. Eine Monte-Carlo-Konformerensuche in MacroModel<sup>[76, 77]</sup> unter Berücksichtigung der Lösungsumgebung (Wasser oder Octanol) konnte nicht durchgeführt werden, da in MacroModel die Parameter des Oxoniumions in den Kraftfeldern (AMBER, MMFF, MM2\*, MM3\*, OPLS) nicht enthalten sind. Dies erschwerte bereits die Modellierung des Komplexes zwischen SAM (**95**) und der Phosphatklammer **9j**.

Um die Strukturen des Komplexes der chinoiden Spezies **85q** mit **9i** zu modellieren, wurde eine Monte-Carlo-Konformerensuche in MacroModel<sup>[76, 77]</sup> (AMBER\*, H<sub>2</sub>O, 5000 Strukturen) durchgeführt. In der erhaltenen Energieminimumstruktur (vgl. Abbildung 2.120) liegen die Protonen 3-H, 5-H und 6-H, welche die größten  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte aufweisen, außerhalb der Klammerkavität. In einer weiteren Struktur, die sich von der Minimumstruktur um lediglich 1.1 kcal·mol<sup>-1</sup> unterscheidet, sind die Protonen 5-H und 6-H in der Klammerkavität positioniert und auf die zentrale Benzol-, „Spacereinheit“ gerichtet. Das Proton 3-H befindet sich in beiden Strukturen jedoch außerhalb der Klammerkavität. Da experimentell ein  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Wert dieses Protons von immerhin 1.55 ppm gefunden wurde, kann angenommen werden, dass an dem dynamischen Gleichgewicht zwischen den Komplexkonformeren noch mindestens ein weiteres Konformer beteiligt ist, das in der Monte-Carlo-Konformerensuche nicht erfasst wurde.



**Abbildung 2.120** Postuliertes Gleichgewicht zwischen den beiden Konformeren des Komplexes zwischen **85q** und Rezeptor **9** ( $\text{R} = \text{OP}(\text{OH})\text{O}_2^-$ ), die in einer Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 9.0, AMBER\*/ $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>[76, 77]</sup> gefunden wurden.

*links:* Energieminimumstruktur;

*rechts:* ein um  $1.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  energetisch höher liegendes Konformer;

*unten:* experimentell ermittelte maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebungen ( $\Delta\delta_{\text{max}}$ ) [ppm].



## 2.8 Anhang

### 2.8.1 Versuch der mathematischen Berücksichtigung der Selbstassoziation von Rezeptoren bei der Bestimmung der Assoziationskonstante durch nichtlineare Regression

In Lösung wird das Gleichgewicht der Wirt-Gast-Assoziation durch das Gleichgewicht der Dimerisierung des Wirtmoleküls beeinflusst. Diese Begebenheit und die Tatsache, dass die Tendenz zur Eigenassoziation bei den Wirtmolekülen zum Teil sehr unterschiedlich ausgeprägt ist, erschwert einen Vergleich ihrer Eigenschaften. Um diese Eigenschaften besser vergleichen zu können, war die Separierung der Wirt-Dimerisierung des Rezeptors von der Wirt-Gast-Assoziation von Interesse. Hierzu wurde folgender mathematischer Ansatz entwickelt:

Die Assoziationskonstante der Wirt-Gast-Assoziation  $K_a$  ist nach dem Massenwirkungsgesetz definiert durch:

$$K_a = \frac{[RS]}{[R] \cdot [S]} \quad 12$$

Weiterhin gilt:

$$[S] = [S]_0 - [RS] \quad 13$$

Kombination von 12 und 13 liefert:

$$K_a = \frac{[RS]}{[R] \cdot ([S]_0 - [RS])} \quad 14$$

Analog ist die Assoziationskonstante der Dimerisierung des Rezeptors  $K_{\text{dim}}$  definiert durch:

$$K_{\text{dim}} = \frac{[RR]}{[R]^2} \Leftrightarrow [RR] = K_{\text{dim}} \cdot [R]^2 \quad 15$$

Es gilt außerdem:

$$[R] = [R]_0 - [RS] - 2 \cdot [RR] \quad 16$$

Kombination von 15 mit 16 liefert:

$$\begin{aligned} [R] &= [R]_0 - [RS] - 2 \cdot K_{\text{dim}} \cdot [R]^2 \\ \Leftrightarrow 2 \cdot K_{\text{dim}} \cdot [R]^2 + [R] + [RS] - [R]_0 &= 0 \\ \Leftrightarrow [R]^2 + \frac{[R]}{2 \cdot K_{\text{dim}}} + \frac{[RS] - [R]_0}{2 \cdot K_{\text{dim}}} &= 0 \end{aligned} \quad 17$$

Die quadratische Gleichung 17 hat zwei Lösungen:

$$[R]_1 = -\frac{1}{4 \cdot K_{\text{dim}}} + \sqrt{\left(\frac{1}{4 \cdot K_{\text{dim}}}\right)^2 - \frac{[RS] - [R]_0}{2 \cdot K_{\text{dim}}}} \quad 18$$

$$[R]_2 = -\frac{1}{4 \cdot K_{\text{dim}}} - \sqrt{\left(\frac{1}{4 \cdot K_{\text{dim}}}\right)^2 - \frac{[RS] - [R]_0}{2 \cdot K_{\text{dim}}}} \quad 19$$

Da eine Konzentration positiv sein muss, kommt nur  $[R]_1$  als mögliche Lösung in Frage.

Kombination der Gleichungen 14 und 18 liefert:

$$\frac{[RS]}{K_a \cdot ([S]_0 - [RS])} = -\frac{1}{4 \cdot K_{\text{dim}}} + \sqrt{\left(\frac{1}{4 \cdot K_{\text{dim}}}\right)^2 - \frac{[RS] - [R]_0}{2 \cdot K_{\text{dim}}}} \quad 20$$

$$\Leftrightarrow \left( \frac{[RS]}{K_a \cdot ([S]_0 - [RS])} + \frac{1}{4 \cdot K_{\text{dim}}} \right)^2 = \left( \frac{1}{4 \cdot K_{\text{dim}}} \right)^2 - \frac{[RS] - [R]_0}{2 \cdot K_{\text{dim}}}$$

$$\Leftrightarrow \frac{[RS]^2}{K_a^2 \cdot ([S]_0 - [RS])^2} + \frac{2 \cdot [RS]}{K_a \cdot ([S]_0 - [RS]) \cdot 4 \cdot K_{\text{dim}}} + \frac{1}{16 \cdot K_{\text{dim}}^2} = \frac{1}{16 \cdot K_{\text{dim}}^2} - \frac{[RS] - [R]_0}{2 \cdot K_{\text{dim}}}$$

$$\begin{aligned}
&\Leftrightarrow \frac{[RS]^2}{K_a^2 \cdot ([S]_0 - [RS])^2} + \frac{[RS]}{K_a \cdot ([S]_0 - [RS])} + [RS] - [R]_0 = 0 \\
&\Leftrightarrow \frac{[RS]^2 \cdot 2 \cdot K_{\text{dim}}}{K_a^2 \cdot ([S]_0 - [RS])^2} + \frac{[RS] \cdot K_a \cdot ([S]_0 - [RS])}{K_a^2 \cdot ([S]_0 - [RS])^2} + \frac{([RS] - [R]_0) \cdot K_a^2 \cdot ([S]_0 - [RS])^2}{K_a^2 \cdot ([S]_0 - [RS])^2} = 0 \\
&\Leftrightarrow [RS]^2 \cdot 2 \cdot K_{\text{dim}} + [RS] \cdot K_a \cdot ([S]_0 - [RS]) + ([RS] - [R]_0) \cdot K_a^2 \cdot ([S]_0 - [RS])^2 = 0 \\
&\Leftrightarrow [RS]^2 \cdot 2 \cdot K_{\text{dim}} + [RS] \cdot K_a \cdot [S]_0 - [RS]^2 \cdot K_a \\
&\quad + (K_a^2 \cdot [RS] - K_a^2 \cdot [R]_0) \cdot ([S]_0^2 - 2 \cdot [S]_0 \cdot [RS] + [RS]^2) = 0 \\
&\Leftrightarrow [RS]^2 \cdot 2 \cdot K_{\text{dim}} + [RS] \cdot K_a \cdot [S]_0 - [RS]^2 \cdot K_a + K_a^2 \cdot [RS] \cdot [S]_0^2 - K_a^2 \cdot 2 \cdot [S]_0 \cdot [RS]^2 + K_a^2 \cdot [RS]^3 \\
&\quad - K_a^2 \cdot [R]_0 \cdot [S]_0^2 + 2 \cdot K_a^2 \cdot [R]_0 \cdot [S]_0 \cdot [RS] - K_a^2 \cdot [R]_0 \cdot [RS]^2 = 0 \\
&\Leftrightarrow K_a^2 \cdot [RS]^3 + [RS]^2 \cdot (2 \cdot K_{\text{dim}} - K_a - K_a^2 \cdot 2 \cdot [S]_0 - K_a^2 \cdot [R]_0) \\
&\quad + [RS] \cdot (K_a \cdot [S]_0 + K_a^2 \cdot [S]_0^2 + 2 \cdot K_a^2 \cdot [R]_0 \cdot [S]_0) - K_a^2 \cdot [R]_0 \cdot [S]_0^2 = 0 \\
&\Leftrightarrow [RS]^3 + [RS]^2 \cdot \left( \frac{2 \cdot K_{\text{dim}}}{K_a^2} - \frac{1}{K_a} - 2 \cdot [S]_0 - [R]_0 \right) + [RS] \cdot \left( \frac{[S]_0}{K_a} + [S]_0^2 + 2 \cdot [R]_0 \cdot [S]_0 \right) - [R]_0 \cdot [S]_0^2 = 0 \quad 21
\end{aligned}$$

Die Korrektheit von Gleichung 21 konnte dadurch bestätigt werden, dass diese durch Nullsetzen von  $K_{\text{dim}}$  in Gleichung 14 zurückgeführt werden konnte.<sup>[138]</sup>

Gleichung 21 entspricht der so genannten „Normalform“:

$$\begin{aligned}
x^3 + r \cdot x^2 + s \cdot x + t &= 0 \quad 22 \quad \text{mit: } x = [RS] \\
r &= \left( \frac{2 \cdot K_{\text{dim}}}{K_a^2} - \frac{1}{K_a} - 2 \cdot [S]_0 - [R]_0 \right) \\
s &= \left( \frac{[S]_0}{K_a} + [S]_0^2 + 2 \cdot [R]_0 \cdot [S]_0 \right) \\
t &= -[R]_0 \cdot [S]_0^2
\end{aligned}$$

Substitution in der „Normalform“ liefert die reduzierte Form 23:

$$y^3 + p \cdot y + q = 0 \quad 23$$

$$\text{mit:} \quad x = y - \frac{r}{3} \quad 24$$

$$p = s - \frac{r^2}{3} \quad 25$$

$$q = \frac{2 \cdot r^3}{27} - \frac{r \cdot s}{3} + t \quad 26$$

Die Lösung der reduzierten Form (Gleichung 23) liefert zwei konjugiert-komplexe Lösungen (hier nicht gezeigt) sowie eine reelle Lösung  $Y_1$  (Gleichung 27), die „Cardanische Formel“ genannt wird:

$$Y_1 = \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} + \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} \quad \text{Bedingung: } \frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27} \geq 0 \quad 27$$

Kombination mit Gleichung 24 liefert:

$$\Rightarrow x_1 = \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} + \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} - \frac{r}{3} \quad 28$$

Die Cardanische Formel kann nicht angewendet werden, wenn die Bedingung  $\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27} \geq 0$  nicht erfüllt ist. Da dies jedoch unter bestimmten Konzentrationsbedingungen geschehen kann, findet die Cardanische Formel in diesem Fall keine Anwendung und es tritt der so genannte „Casus irreducibilis“ in Kraft. Dieser liefert die drei reellen Lösungen  $Y_2$ ,  $Y_3$  und  $Y_4$  (Gleichungen 29, 31 und 33):

$$Y_2 = 2 \cdot \sqrt[3]{r} \cdot \cos \frac{\varphi}{3} \quad 29$$

$$\text{mit:} \quad u = \sqrt{\frac{-p^3}{27}} \quad 30$$

$$Y_3 = 2 \cdot \sqrt[3]{r} \cdot \cos \left( \frac{\varphi}{3} + 120^\circ \right) \quad 31$$

$$Y_4 = 2 \cdot \sqrt[3]{r} \cdot \cos \left( \frac{\varphi}{3} + 240^\circ \right) \quad 33$$

$$\cos \varphi = \frac{-\frac{q}{2}}{\sqrt{\frac{-p^3}{27}}} \Leftrightarrow \varphi = \arccos \frac{-\frac{q}{2}}{\sqrt{\frac{-p^3}{27}}} \quad 32$$

Kombination mit Gleichung 24 liefert:

$$x_2 = 2 \cdot \sqrt[3]{u} \cdot \cos \frac{\varphi}{3} - \frac{u}{3} \quad 34$$

$$x_3 = 2 \cdot \sqrt[3]{u} \cdot \cos \left( \frac{\varphi}{3} + 120^\circ \right) - \frac{u}{3} \quad 35$$

$$x_4 = 2 \cdot \sqrt[3]{u} \cdot \cos \left( \frac{\varphi}{3} + 240^\circ \right) - \frac{u}{3} \quad 36$$

$$\begin{aligned} \Delta \delta_{obs} &= \delta_0 - \delta_{obs} \\ \Delta \delta_{max} &= \delta_0 - \delta_{RS} \end{aligned} \quad 37, 38$$

$$\Delta \delta_{obs} = \delta_0 - \delta_0 \cdot \frac{[S]_0 - [RS]}{[S]_0} - (\delta_0 - \Delta \delta_{max}) \cdot \frac{[RS]}{[S]_0} \quad 39$$

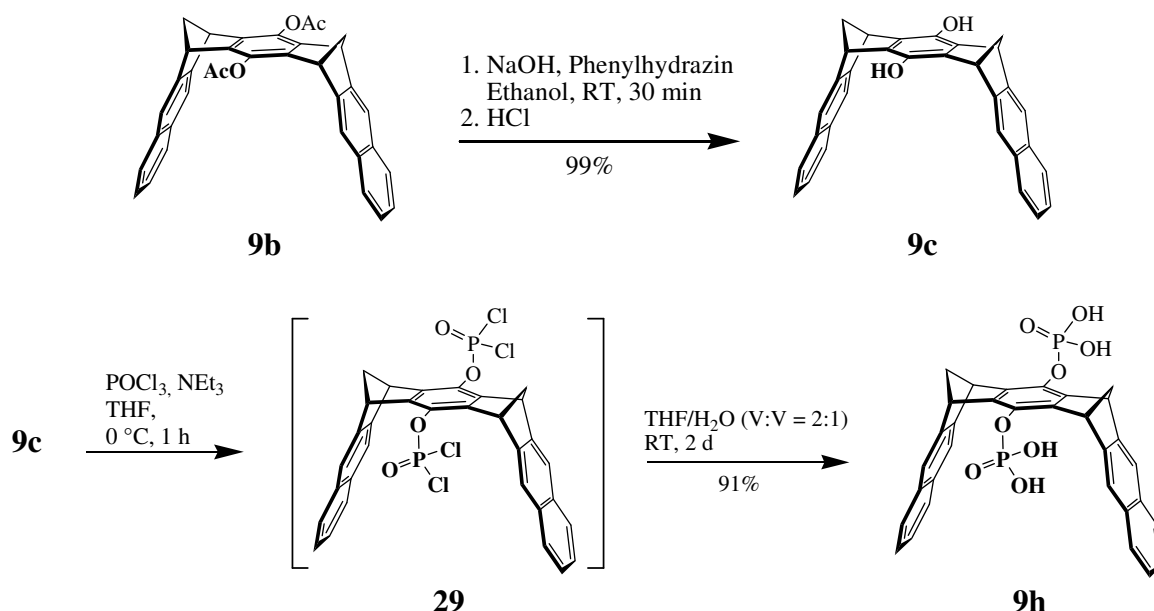
Schließlich wurde versucht, die Datenauswertung auf Basis der Gleichungen 28, 34, 35 und 36 mit dem Computerprogramm TableCurve<sup>[98]</sup> durchzuführen. Da, wie bereits erwähnt, die Cardanische Formel (Gleichung 28) nur unter bestimmten Konzentrationsbedingungen erfüllt ist, überraschte es nicht, dass auf Basis von Gleichung 28 eine Datenauswertung in TableCurve<sup>[98]</sup> nicht erfolgreich war. Jedoch konnte auch auf Basis der Lösungen des „Causus Irreducibilis“ (Gleichungen 34, 35 und 36) keine Datenauswertung vorgenommen werden. Die Gründe für diese ernüchternden Ergebnisse sind bis zum heutigen Zeitpunkt nicht klar. Letztlich konnte daher keine quantitative Berücksichtigung der Eigenassoziation der Rezeptoren auf die Wirt-Gast-Assoziation vorgenommen werden.

### 3 Zusammenfassung

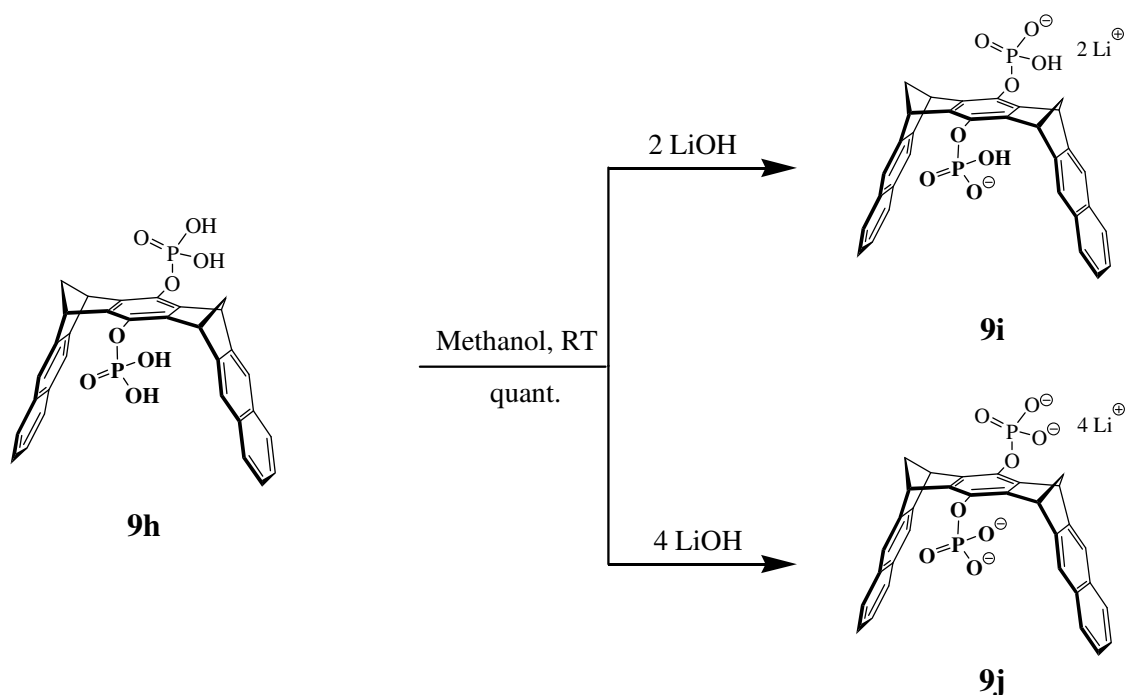
#### 3.1 Synthesen

##### 3.1.1 Phosphat-substituierte molekulare Klammern mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“

In dieser Arbeit konnte die Phosphorsäure-substituierte Klammer **9h** sowie die wasserlöslichen, Phosphat-substituierten Klammern **9i,j** nach den in Abbildung 3.1 und Abbildung 3.2 gezeigten Schemata synthetisiert werden. Als Ausgangsverbindung diente die Hydrochinonklammer **9c**, welche auf dem bekannten Weg durch basische Hydrolyse aus der diacetoxysubstituierten Klammer **9b** dargestellt wurde. Die Phosphorylierung von **9c** erfolgte in Anlehnung an die Synthese der Phosphonat-substituierten Klammer **9g** durch Umsetzung mit  $\text{POCl}_3$  in THF.<sup>[80]</sup> Anschließende Hydrolyse des Säurechlorids **29** führte zur freien Phosphorsäure **9h**. Die wasserlöslichen Lithiumsalze **9i,j** konnten schließlich durch Neutralisation von **9h** mit Lithiumhydroxid in Methanol erhalten werden (vgl. Abbildung 3.2).

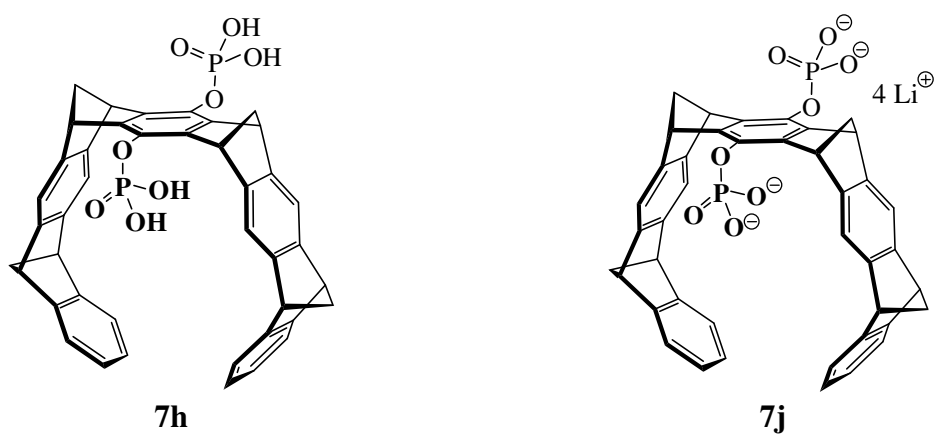


**Abbildung 3.1** Schema zur Darstellung der Phosphorsäure **9h** über einen zweistufigen Syntheseweg aus der acetoxysubstituierten Klammer **9b**.



**Abbildung 3.2** Schema zur Darstellung der wasserlöslichen Phosphat-substituierten Klammern **9i,j**.

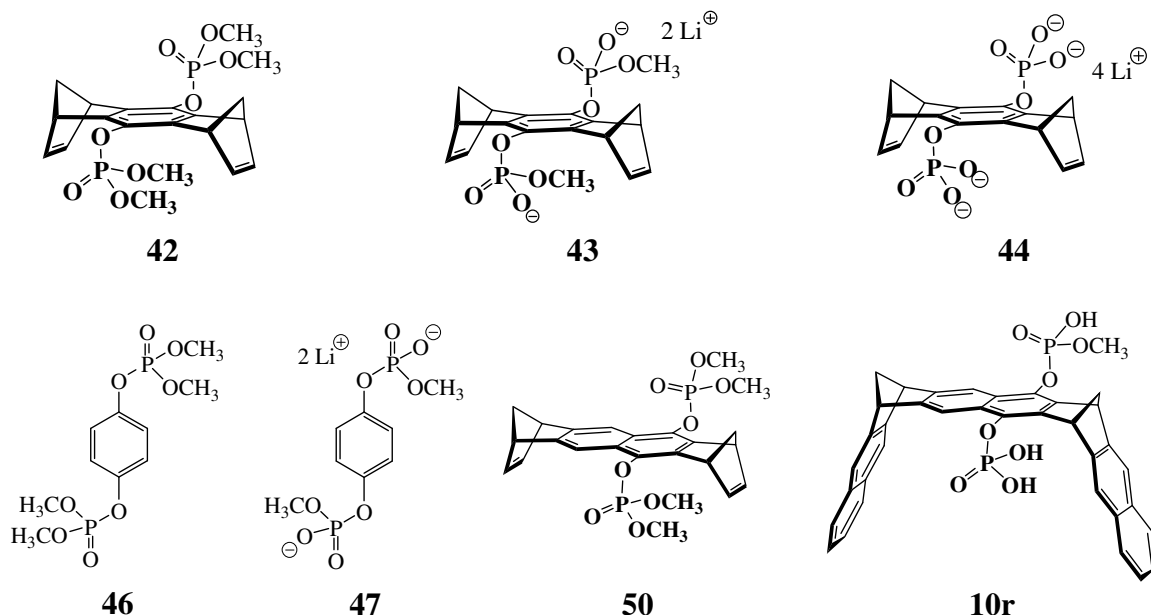
### 3.1.2 Phosphat-substituierte molekulare Pinzetten mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“ (**7h** und **7j**)



**Abbildung 3.3** Molekulare Phosphat-substituierte Pinzetten **7h,j** mit zentraler Benzol-„Spacereinheit“.

Die Darstellung der Phosphat-substituierten Pinzetten **7h** und **7j** konnte analog zur Darstellung der Phosphat-substituierten Klammern **9h** und **9j** erreicht werden. Als Ausgangsverbindung diente die bekannte Hydrochinonpinzette **7c**.<sup>[65, 66]</sup>

### 3.1.3 Phosphat-substituierte Modellverbindungen (42, 43, 44, 46, 47 und 50) und die Phosphat-substituierten Klammer mit Naphthalin-, „Spacereinheit“ 10r



**Abbildung 3.4** Strukturen der Modellverbindungen 42, 43, 44, 46, 47 und 50 sowie der unsymmetrisch Phosphat-substituierten Naphthalinklammer mit Naphthalin-, „Spacereinheit“ 10r.

Die Phosphat-substituierten Modellverbindungen 42, 46 und 50 konnten analog zur Synthese der Klammer 9h aus den bekannten Hydrochinonsystemen 18c, 48 und 51 durch Phosphorylierung erhalten werden. Das intermediär gebildete Säurechlorid (45, 49 bzw. 59) wurde jedoch nicht hydrolysiert, sondern mit Methanol zu den Methylestern 42, 46 und 50 umgesetzt. Zusätzlich konnten die wasserlöslichen Salze 43 bzw. 47 durch Spaltung der Methylester 42 bzw. 46 erhalten werden. Das Tetralithiumsalz 44 wurde durch direkte Umsetzung des Säurechlorides 45 mit Lithiumhydroxid erhalten.

Die Synthese einer Phosphat-substituierten molekularen Klammer mit zentraler Naphthalin-, „Spacereinheit“ konnte letztlich durch Umsetzung des Naphthalin-, „Spacers“ 50 mit  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-*o*-xylol (25) erreicht werden. Anstelle der symmetrisch substituierten freien Phosphorsäure 10h, wurde jedoch die unsymmetrisch substituierte Klammer 10r als Hauptprodukt erhalten. 10r liegt wahrscheinlich als racemisches Gemisch seiner beiden Enantiomere vor, die bisher noch nicht voneinander getrennt wurden.

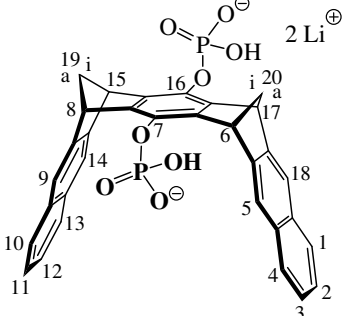
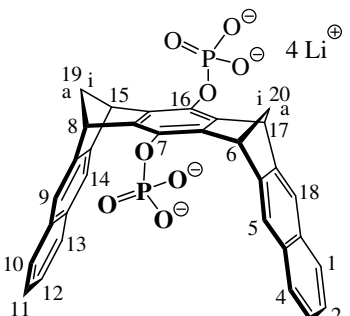
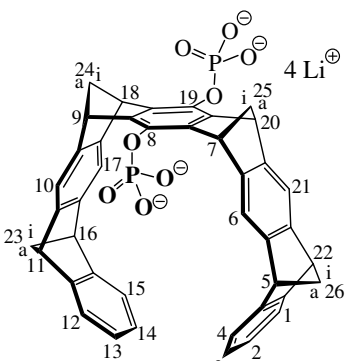


## 3.2 Supramolekulare Eigenschaften der molekularen Klammern **9i** und **9j** und der molekularen Pinzette **7j**

### 3.2.1 Eigenassoziation der Klammern **9i** und **9j** sowie der Pinzette **7j**

Die Phosphat-substituierten Klammern **9i,j** bilden in wässriger Lösung Selbstaggregate, die als Dimere identifiziert werden konnten. Die Dimere (**9i**)<sub>2</sub> und (**9j**)<sub>2</sub> besitzen ähnlich wie die Phosphonat- und Sulfat-substituierten Klammern **9g**, **9k** und **9l** geringe Stabilität ( $K_{\text{dim}} = 60$  bzw.  $140 \text{ M}^{-1}$ ), so dass die Klammern **9i,j** in wässriger Lösung überwiegend monomer vorliegen und die Wirt-Gast-Assoziation nur geringfügig beeinflusst wird. In Methanol werden dagegen keine Dimere ausgebildet, was ein Hinweis darauf ist, dass die Dimerisierung auf hydrophoben Wechselwirkungen beruht.

**Tabelle 3.1** Vergleich der Eigenassoziationskonstanten ( $K_{\text{dim}}$ ) [ $\text{M}^{-1}$ ], und Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ] der Phosphat-substituierten Klammern **9i** und **9j** sowie der Phosphat-substituierten Pinzette **7j** im Phosphatpuffer bei 25 °C.

Rezeptor	$K_a$	$\Delta G$
 <p><b>9i</b></p>	$55 \pm 10^{\text{a)}}$ k. A. b. <sup>b)</sup>	- 2.37
 <p><b>9j</b></p>	$140 \pm 20$ k. A. b. <sup>b)</sup>	- 2.92
 <p><b>7j</b></p>	$60 \pm 10$	- 2.38

<sup>a)</sup>  $\text{D}_2\text{O}$

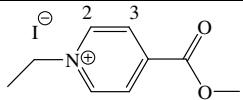
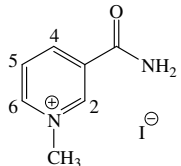
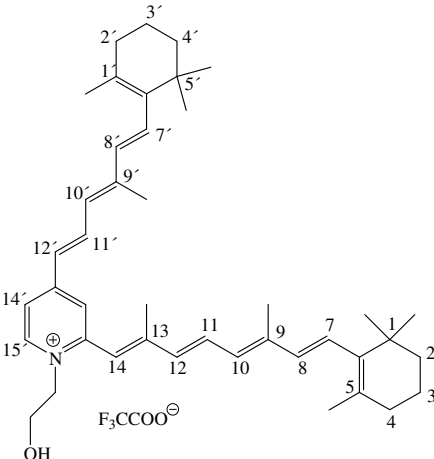
<sup>b)</sup>  $\text{CD}_3\text{OD}$

k. A. b.: keine Assoziation beobachtet

### 3.2.2 Wirt-Gast-Komplexbildung von **9i** und **9j** mit KS (**91**), A2E (**84**), NMNA (**82**), $\text{NAD(P)}^+$ (**83** bzw. **100**), NMN (**93**) und AMP (**66**) sowie Aminosäurederivaten

Die supramolekularen Eigenschaften der Phosphatklammern **9i,j** wurden durch Bestimmung ihrer Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) gegenüber einer breiten Palette biologisch wichtiger Substrate durch  $^1\text{H}$ -NMR-Titrations untersucht und mit anderen wasserlöslichen Rezeptoren verglichen. Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse zeigen die nachfolgenden Tabellen.

**Tabelle 3.2** Vergleich zwischen den Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $\text{M}^{-1}$ ] der Rezeptor-Substrat-Komplexe der Rezeptoren **9i**, **9j** und **9g** im Phosphatpuffer bei 25 °C bestimmt durch eine  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration.

Substrat	<b>9i</b> $K_a$	Rezeptor <b>9j</b> $K_a$	<b>9g</b> $K_a$
 Kosower Salz ( <b>91</b> )	-	19000	4800 <sup>a)</sup> 2360 <sup>b)</sup>
 NMNA ( <b>82</b> )	87500 <sup>a)</sup> 34100 <sup>b)</sup>	33800 220000 <sup>a)</sup>	11200 70000 <sup>a)</sup> 1660 <sup>b)</sup>
 A2E ( <b>84</b> )	2200 <sup>c)</sup>	-	2130 <sup>c)</sup> (Rezeptor <b>9f</b> )

<sup>a)</sup>  $\text{D}_2\text{O}$

<sup>b)</sup>  $\text{CD}_3\text{OD}$

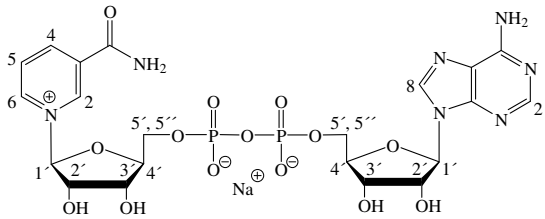
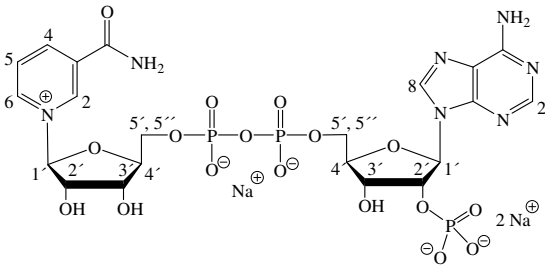
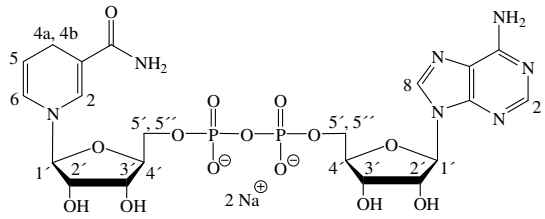
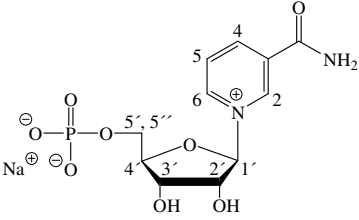
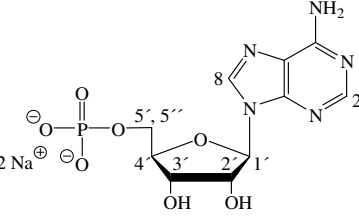
<sup>c)</sup>  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  (V:V = 3:1)

Die Phosphatklammern **9i,j** sind insbesondere zur Komplexierung aromatischer elektronenarmer Substrate geeignet. Die Pyridiniumsalze KS (**91**) und NMNA (**82**) werden durch die Klammern besonders effizient gebunden. Die Phosphatklammer **9j** hat sich gegenüber der Hydrogenphosphatklammer **9i** als besserer Rezeptor erwiesen. Beispielsweise wird NMNA (**82**) in D<sub>2</sub>O durch die Klammer **9j** stärker gebunden als durch **9i**. Dies konnte damit erklärt werden, dass die Phosphatsubstituenten der Klammer **9j** gegenüber **9i** eine größere Ladungsdichte aufweisen und dadurch stärkere attraktive elektrostatische Wechselwirkungen zwischen dem positiv geladenen Gastmolekül und der Klammer ausgebildet werden.

Der Komplex **82@9i** ist in D<sub>2</sub>O deutlich stabiler als in CD<sub>3</sub>OD, was ein Beleg dafür ist, dass hydrophobe Wechselwirkungen bei der Stabilisierung der Komplexe in D<sub>2</sub>O eine große Rolle spielen (vgl. Tabelle 3.2).

Bei der Komplexierung der Pyridiniumsalze hat sich in den meisten Fällen die Phosphatklammer **9j** als besserer Rezeptor erwiesen als die Phosphonatklammer **9g**.

**Tabelle 3.3** Vergleich zwischen den Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ] der Rezeptor-Substrat-Komplexe der Rezeptoren **9i**, **9j** und **9g** im Phosphatpuffer bei 25 °C bestimmt durch eine  $^1H$ -NMR-Titration bei konstanter Substratkonzentration.

Substrat	<b>9i</b> $K_a$	<b>Rezeptor</b> <b>9j</b> $K_a$	<b>9g</b> $K_a$
 <p>NAD<sup>+</sup> (<b>83</b>)</p>	13900 <sup>a,b)</sup>	4800 <sup>a)</sup> 2540 7100 <sup>c)</sup> 4510 <sup>d)</sup> 4200 <sup>a,b)</sup>	4000 4900 <sup>c)</sup> 5510 <sup>d)</sup>
 <p>NADP<sup>+</sup> (<b>100</b>)</p>	-	3300 4480 <sup>c)</sup> 1030 <sup>d)</sup>	1080 670 <sup>d)</sup>
 <p>NADH (<b>92</b>)</p>	-	400	800
 <p>NMN (<b>93</b>)</p>	-	1250	550
 <p>AMP (<b>66</b>)</p>	-	680	910

<sup>a)</sup>  $^1H$ -NMR-Verdünnungstitration

<sup>b)</sup> D<sub>2</sub>O

<sup>c)</sup> spektrofotometrische Titration

<sup>d)</sup> ITC

Die Klammern **9i** und **9j** bilden auch stabile Wirt-Gast-Komplexe mit Nucleotiden wie NAD(P)<sup>+</sup> (**82** bzw. **100**), NADH (**92**), AMP (**66**) und NMN (**93**).

Die Komplexe sind deutlich weniger stabil, als die Komplexe mit den Pyridiniumsalzen KS (**91**) und NMNA (**82**), was mit sterisch und elektronisch repulsiven Wechselwirkungen erklärt werden kann. NAD<sup>+</sup> (**83**) wird von allen Nucleotiden am stärksten gebunden, da die NAD-Komplexe mit den Klammern **9i,j,g** eine gefaltete Konformation aufweisen, in der eine zusätzliche Stabilisierung durch Wechselwirkung des NAD-Moleküls mit der Außenseite der Naphthalinseitenwände der Klammer stattfindet. Dies ist konform mit der Tatsache, dass AMP (**66**) und NMN (**93**), welche die formalen Hydrolyseprodukte von NAD<sup>+</sup> (**83**) sind, deutlich weniger stark gebunden werden. NADH (**92**), dessen elektronenreiche Dihyronicotinamideinheit weder in der Klammerkavität noch mit der Außenseite der Naphthalinseitenwand wechselwirkt, wird etwa um den Faktor 10 weniger effizient gebunden, als **83**.

Die Assoziationskonstante des Komplexes zwischen NAD<sup>+</sup> (**83**) und der Phosphatklammer **9j** zeigt eine deutliche Konzentrationsabhängigkeit. So liefert die Fluoreszenztitration eine höhere Assoziationskonstante als die <sup>1</sup>H-NMR-Titration. Dieser Befund kann mit der Eigenassoziation der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer erklärt werden. Bei niedriger Klammerkonzentration, wie sie bei den Fluoreszenztitrationen eingestellt wird, spielt diese eine geringere Rolle, was sich in höheren Assoziationskonstanten widerspiegelt. Die Struktur und Stabilität des Komplexes zwischen **83** und den Klammern **9j,f,g,k,l** ist zudem stark pH-abhängig. So wird **83** in neutraler, jedoch nicht in saurer, wässriger Lösung in der Kavität der Klammern gebunden. Als Grund für diese Tatsache konnte die Selbstassoziation von **83** in saurer, wässriger Lösung identifiziert werden.

Während für die Pyridiniumsalze KS (**91**) und NMNA (**82**) **9j** einen deutlich besseren Rezeptor darstellt als **9g**, sind die Komplexe der Nucleotide mit den Klammern **9g** und **9j** mit Ausnahme von NADP<sup>+</sup> (**100**) und NMN (**93**) gleich stabil. Diese Ergebnisse können zum heutigen Zeitpunkt nicht erklärt werden.

### 3.2.3 Wirt-Gast-Komplexbildung von **7j** mit NMNA (**82**), Lysin (**88**), AcLysOMe (**89**) und KAA (**90**)

Die Phosphatpinzette **7j** wurde in dieser Arbeit auf ihre Rezeptoreigenschaften gegenüber einem oder mehrerer Vertreter aliphatischer Aminosäuren, Oligopeptiden sowie Nucleosiden und Nucleotiden untersucht. Die wichtigsten Daten aus diesen Untersuchungen zeigt die nachfolgende Tabelle.

**Tabelle 3.4** Vergleich zwischen den Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ] der Rezeptor-Substrat-Komplexe der Rezeptoren **7j** und **7g** im Phosphatpuffer bei 25 °C.

Substrat	Rezeptor	
	<b>7j</b> $K_a$	<b>7g</b> $K_a$
-	60	340
Eigenassoziation		
NMNA ( <b>82</b> )	560	1780 <sup>a)</sup>
Lysin ( <b>88</b> )	25000	1400
AcLysOMe ( <b>89</b> )	58400	4400
KAA ( <b>90</b> )	90800	1200

<sup>a)</sup> D<sub>2</sub>O

**7j** bildet sehr stabile Komplexe mit Lysin (**88**), dem geschützten Lysinderivat AcLysOMe (**89**) sowie dem Tripeptid KAA (**90**) im Phosphatpuffer. Die kleine Kavität der Pinzette **7j** ist zur Komplexierung von NMNA (**82**) dagegen weniger geeignet. Sterisch noch anspruchsvollere Substrate wie Cytidin (**76**) und NAD<sup>+</sup> (**83**) werden durch **7j** bereits nicht mehr nachweisbar gebunden. Die in Tabelle 3.4 gezeigten Komplexierungsdaten der wasserlöslichen Pinzette **7j** sind konform mit der in der Literatur beschriebenen Selektivität der Pinzetten des Typs **7** gegenüber aliphatischen, elektronenarmen Substraten mit geringem sterischem Anspruch.<sup>[65, 66]</sup>

**7j** hat sich gegenüber der Phosphonatpinzette **7g** als wesentlich effizienterer Rezeptor erwiesen. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Rezeptoreigenschaften steht jedoch noch aus.

### 3.2.4 Der Einfluss der molekularen Klammern und Pinzetten auf enzymatische Prozesse

Im Rahmen eines Kooperationsprojektes zwischen den Arbeitsgruppen F.-G. Klärner und T. Schrader von der Universität Duisburg-Essen und H. de Groot und M. Kirsch vom Uniklinikum Essen wurde der Einfluss der Klammern **9j** und **9g** und der Pinzetten **7j** und **7g** auf die durch die Enzyme Glucosedehydrogenase (**101**) und Glucose-6-phosphatdehydrogenase (**104**) vermittelte Oxidation von Glucose (**102**) und Glucose-6-phosphat (**105**) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass GDH (**101**) durch die beiden Klammern **9j** und **9g** und G6PDH (**104**) durch die Klammern **9j** und **9g**, die Phosphat-substituierte Pinzette **7j** und durch die Modellverbindungen **44** und **17** gehemmt wird (Tabelle 3.5 und Tabelle 3.6).

**Tabelle 3.5** Hemmtypen Enzym-Inhibitor-Komplexdissoziationskonstanten ( $K_I$ ) [ $\mu\text{M}$ ] der Inhibitoren **9g** und **9j** bei der Hemmung des Enzyms Glucosedehydrogenase (**101**).

Inhibitor	Hemmtyp	$K_I$ [ $\mu\text{M}$ ]
<b>9g</b>	gemischte Hemmung	705
<b>9j</b>	kompetitive Hemmung	990

**Tabelle 3.6** Hemmtypen, Inhibierungskonstanten ( $\text{IC}_{50}$ ) und Enzym-Inhibitor-Komplexdissoziationskonstanten ( $K_I$ ) [ $\mu\text{M}$ ] der Inhibitoren **9g** und **9j** bei der Hemmung des Enzyms Glucose-6-phosphatdehydrogenase (**104**).

Inhibitor	Hemmtyp	$\text{IC}_{50}$ ( $K_I$ ) [ $\mu\text{M}$ ]
<b>9g</b>	kompetitiv zu $\text{NADP}^+$ ( <b>100</b> ); nicht-kompetitiv zu G6P ( <b>105</b> )	350 (75)
<b>9j</b>	<u>bei niedrigen <b>9j</b>-Konzentrationen:</u> kompetitiv zu $\text{NADP}^+$ ( <b>100</b> ); nicht-kompetitiv zu G6P ( <b>105</b> ) <u>bei hohen <b>9j</b>-Konzentrationen:</u> unbekannter Hemmtyp	6 (0.4)
<b>7g</b>	n. u.	
<b>7j</b>		0.9 (0.1)
<b>44</b>		53 (9.1)
<b>17</b>		>> 500



Während für die Hemmung der GDH (**101**) keine signifikanten Unterschiede in der Hemmwirkung zwischen Phosphonatklammer **9g** und Phosphatklammer **9j** gefunden wurden, hemmen die Phosphat-substituierten Hemmstoffe G6PDH (**104**) deutlich besser als die entsprechenden Phosphonat-substituierten Verbindungen. Daraus haben wir gefolgert, dass die Wechselwirkung der Phosphatgruppen mit dem Enzym wesentlich zu dessen Hemmung beitragen. Die aromatischen Seitenwände in den Klammern **9g** und **9j** sowie in den Pinzetten **7g** und **7j** leisten ebenfalls einen erheblichen Beitrag zur beobachteten Enzymhemmung, da die Modellverbindungen, welche keine Seitenwände besitzen, wesentlich schwächer hemmen. Die Hemmung von GDH (**101**) durch die Klammern **9g** und **9j** sowie die Hemmung von G6PDH (**104**) durch **9g** basiert auf der Komplexbildung des Cofaktors NAD(P)<sup>+</sup> (**83** bzw. **101**). Die sehr viel effektivere Hemmung von G6PDH (**104**) hängt offenbar mit der starken Assoziation der Klammer **9j** mit dem Enzym zusammen. Die Phosphonatklammer **9g** assoziiert hingegen nicht mit G6PDH (**104**) (vgl. Tabelle 3.7). Außerdem konnten kürzlich aus ITC-Messungen starke Hinweise darauf gefunden werden, dass sich ein sehr stabiler ternärer Komplex zwischen G6PDH (**104**), Phosphatklammer **9j** und NADP<sup>+</sup> (**100**) ausbildet. Der genaue Mechanismus der Hemmung konnte bislang nicht aufgeklärt werden.

**Tabelle 3.7** Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ], Gibbs-Assoziationsenthalpien ( $\Delta G$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ], Assoziationsenthalpien ( $\Delta H$ ) [ $kcal \cdot mol^{-1}$ ], Assoziationsentropien ( $\Delta S$ ) [ $cal \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$ ] und Stöchiometriefaktoren ( $n$ ) der Rezeptor-Substrat-Komplexe im Phosphatpuffer bei 25 °C und pH = 7.6.

System	$K_a$	$\Delta G$	$\Delta H$	$\Delta S$	$n$
NADP <sup>+</sup> ( <b>100</b> ) + G6PDH ( <b>104</b> )	$11000 \pm 1200^b$	- 5.51			
<b>9g</b> + G6PDH ( <b>104</b> )		k. A. b. <sup>a)</sup>			
<b>9j</b> + G6PDH ( <b>104</b> )	$\approx 300000^a$	- 7.46	< 0	> 0	$\approx 2.6$

<sup>a)</sup> ITC

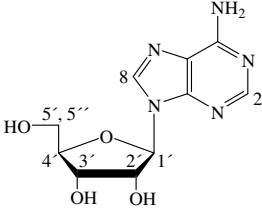
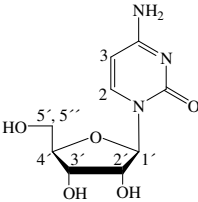
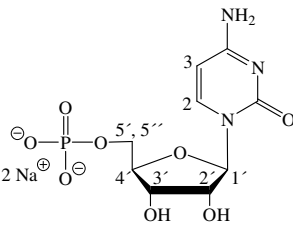
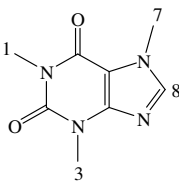
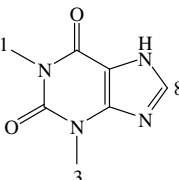
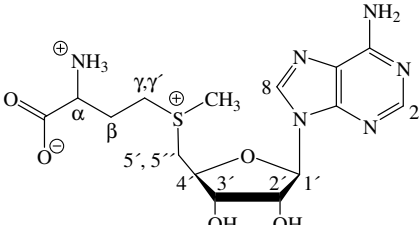
<sup>b)</sup> spektrofluorimetrische Titration

### 3.2.5 Wirt-Gast-Komplexbildung der molekularen Klammern mit Nucleosiden und Nucleotiden

Die Phosphatklammer **9j** bildet mit allen in dieser Arbeit untersuchten Nucleosiden und Nucleotiden stabile Wirt-Gast-Komplexe im Phosphatpuffer. Dabei wurde eine Selektivität von **9j** gegenüber Pyrimidinnucleosiden wie Cytidin (**76**) gefunden. Die Phosphonatklammer **9g** hingegen unterscheidet kaum zwischen Purin- und Pyrimidinnucleosiden. In allen Fällen werden Nucleotide durch die Klammern **9j** und **9g** deutlich weniger effizient gebunden als die entsprechenden Nucleoside. Dies kann mit repulsiven elektrostatischen Wechselwirkungen der Phosphat- bzw. Phosphonatsubstituenten der Klammern mit der Phosphatgruppe der Nucleotide erklärt werden.

Die Xanthine Coffein (**96**) und Theophyllin (**97**) bilden besonders stabile Komplexe mit der Klammer **9j** im Phosphatpuffer, welche alle stabiler sind als die Nucleosidkomplexe. Offensichtlich verhindert zum einen die sterisch anspruchsvolle Riboseeinheit in den Nucleosiden eine effektivere Bindung. Dass Coffein (**96**) durch **9j** im Phosphatpuffer gleich stark gebunden wird, wie NMNA (**82**) zeigt, dass die negativ geladenen Substituenten der Hydrogenphosphatklammer **9i** offenbar nicht nur Komplexe mit kationischen Substraten, sondern auch mit neutralen, elektronenarmen Gästen stabilisieren.

**Tabelle 3.8** Vergleich zwischen den Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) [ $M^{-1}$ ] der Rezeptor-Substrat-Komplexe der Rezeptoren **9i**, **9j** und **9g** im Phosphatpuffer bei 25 °C.

Substrat	Rezeptor	
	<b>9j</b> $K_a$	<b>9g</b> $K_a$
 <p>Adenosin (<b>65</b>)</p>	1470	1120
 <p>Cytidin (<b>76</b>)</p>	5240	1070
 <p>CMP (<b>77</b>)</p>	440	320
 <p>Coffein (<b>96</b>)</p>	31400	9550
 <p>Theophyllin (<b>97</b>)</p>	16800	8700
 <p>SAM (<b>95</b>)</p>	5260	1200

### 3.2.6 Wirt-Gast-Komplexbildung der molekularen Klammer **9i** mit den Flavylumsalzen **86** und **87** und mit **85q** sowie der molekularen Klammer **9h** mit **85** unter sauren Bedingungen

**9i** bildet sehr stabile Komplexe mit den Flavylumsalzen **86** und **87** sowie mit **85q** in Methanol ( $K_a \approx 20000 \text{ M}^{-1}$ ). Die Tatsache, dass die ungeladene Verbindung **85q** einen stabilen Komplex mit **9i** in Methanol bildet, ist ein weiterer Beleg dafür, dass die negativ geladenen Phosphatsubstituenten Wirt-Gast-Komplexe nicht nur mit kationische Substraten, sondern auch mit neutralen, elektronenarmen Gästen stabilisieren. In stark saurer Lösung, in der **85q** vollständig in die Flavylum-Form **85** überführt wird und die Phosphatklammer vollständig protoniert vorliegt (**9h**), bildet sich ein Komplex mit sehr geringer Stabilität aus ( $K_a = 100 \text{ M}^{-1}$ ).

**9j** hat sich hinsichtlich der Komplexierung der meisten in dieser Arbeit vorgestellten Substrate gegenüber den Rezeptoren **9g,k,l** als effizienterer Rezeptor erwiesen. Die Gründe hierfür sind bis heute jedoch nicht vollständig geklärt.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Allgemeine experimentelle Methoden

#### Lösungsmittel:

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach den üblichen in der Literatur beschriebenen Methoden getrocknet

#### Thermolysen:

Thermolysen erfolgten in zu 1/3 gefüllten Glasampullen. Nach folgender Vorgehensweise wurde die Reaktionsmischung von Sauerstoff befreit und die Ampulle abgeschmolzen: Die Glasampulle wurde in einem Isopropanol/Trockeneis-Bad gekühlt und mittels Ölpumpe evakuiert. Der Zugang zur Ölpumpe wurde verschlossen, das Kältebad entfernt und die Ampulle mit Argon beschickt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt und anschließend die gekühlte evakuierte Ampulle verschmolzen.

#### Chromatographie:

Die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurde mit DC-Platten Polygram SIL G/UV254 der Firma *Macherey-Nagel* durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm. Die präparative Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 (Korngröße 70 - 200 µm) oder Aluminiumoxid (50 - 200 µm) als stationäres Füllmaterial einer Fallsäule durchgeführt.

#### Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden unter Verwendung eines Mikroskop-Heiztisches (*Reichert Thermovar*) bestimmt und unkorrigiert angegeben.

#### IR-Spektren:

Die IR-Spektren wurden entweder an einem Bio-Rad FTS 135 – oder Varian 3100 FT-IR-Spektrometer gemessen. Die Messungen erfolgten entweder als Durchstrahlungsspektrum mit einem KBr-Pressling oder in diffuser Reflexion auf einem Diamant.

#### UV/Vis-Spektren:

Die Anfertigung der UV/Vis-Spektren erfolgte an einem Jasco V-550-Spektrometer. Die Lösungen wurden in einer Quarzküvette mit 1 cm Schichtdicke vermessen.

#### Fluoreszenzmessungen:

Fluoreszenzspektren wurden an einem FP-6500-Spektrofluorometer der Firma Jasco gemessen. Die Lösungen wurden in einer Quarz-Rundküvette mit 1 cm Schichtdicke vermessen.

#### Einkristallstrukturanalysen:

Die Kristallstrukturen wurden im Arbeitskreis von Prof. Dr. Roland Boese an der Universität Duisburg-Essen (Standort Essen) durch Dipl.- Ing. Dieter Bläser ermittelt.

#### Potentiometrie:

Die pH-Messungen wurden mit Hilfe des Gerätes SevenEasy der Firma Mettler Toledo unter Verwendung einer Mettler Toledo InLab 423-pH-Elektrode durchgeführt.

#### NMR-Spektren:

Selbstständige NMR-Messungen wurden entweder an einem Varian Gemini XL 200 oder einem Bruker DMX 300 durchgeführt. Die Charakterisierung neu synthetisierter Verbindungen durch eindimensionale ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT,  $^{31}\text{P}$ ) und zweidimensionale ( $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY und  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -COSY, NOESY) NMR-Experimente erfolgte durch Herrn Dipl. Ing. Heinz Bandmann an einem Bruker DRX 500. Die chemischen Verschiebungen wurden in  $\delta$ -Werten relativ zu Tetramethylsilan ( $\delta = 0$  ppm) angegeben. Als Referenzsignal diente bei  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der undeuterte Anteil des jeweils verwendeten Lösungsmittels. Bei den in  $\text{D}_2\text{O}$  und im auf  $\text{D}_2\text{O}$  basierenden Phosphatpuffer gemessenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurde auf das Signal des synthesebedingt enthaltenen Methanols ( $\delta = 3.34$  ppm) referenziert. Bei den  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurde auf das Signal des Lösungsmittels referenziert. Signalmultiplizitäten wurden wie folgt gekennzeichnet: Singulett: s, Dublett: d, Triplett: t, Quadruplett: q, Multiplett: m, Dublett von Dubletts: dd, Dublett von Triplets: dt, Dublett von Quadrupletts: dq, Dublett von Multipletts: dm. Die Stereochemie unterscheidbarer  $^1\text{H}$ -Kerne an einem Kohlenstoffatom wurden durch die Buchstaben i (innen) und a (außen) gekennzeichnet. Diastereotope  $^1\text{H}$ -Kerne wurden durch die Bezeichnungen  $\prime\text{-H}$  bzw.  $\prime\prime\text{-H}$  unterschieden.

### Massenspektren:

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte entweder mit einem Fisons ProSpec 3000 Sektorfeld-Massenspektrometer mit Elektronenstoßionisation (Betriebsart: Direkteinlass, 70 eV) durch Herrn Klaus Kowski und Herrn Dipl. Ing. Werner Karow oder mit einem Bruker BioTOF II-Massenspektrometer mit Elektronensprayionisation durch Herrn Dipl. Ing. Werner Karow.

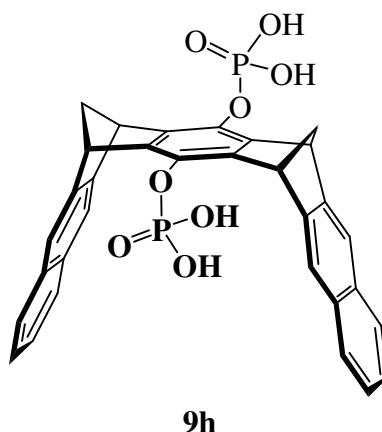
### HPLC:

Für die HPLC kam eine PU-980 Pumpe sowie ein UV-975 UV-Detektor der Firma Jasco zum Einsatz. Die verwendeten Elutionsmittel sowie das verwendete Säulenmaterial werden in Kapitel 2 beschrieben.

## 4.2 Synthesen

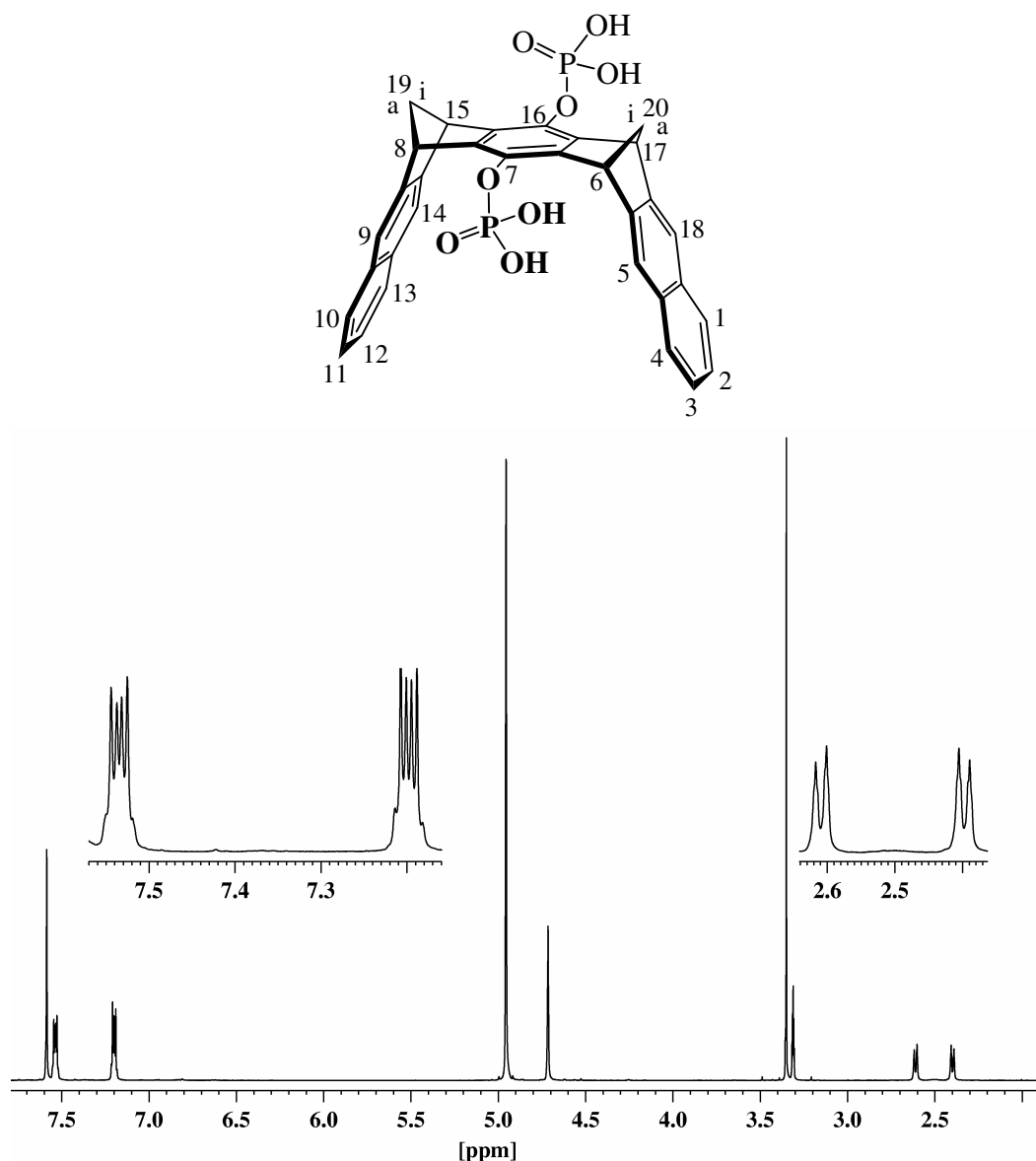
### 4.2.1 Synthese der Phosphat-substituierten molekularen Klammern mit zentraler Benzol-“Spacereinheit“

Synthese von (6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,15 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-6,8,15,17-Tetrahydro-6:17,8:15-dimethanoheptacen-7,16-bisdihydrogenphosphat (**9h**)



Zu der auf 0 °C gekühlten Lösung von 422 mg (0.96 mmol) der Hydrochinonklammer **9c** in wasserfreiem THF werden unter Argonatmosphäre in der Reihenfolge 1.24 mL (13.48 mmol) POCl<sub>3</sub> und 0.36 mL (2.60 mmol) Triethylamin zugegeben, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat durch Abkondensation des Lösungsmittels und des Überschusses an Phosphoroxychlorid und Triethylamin bei Raumtemperatur im Ölpumpenvakuum zur Trockne eingeengt. Der zurückbleibende Feststoff wird zur Entfernung des Nebenproduktes Triethylammoniumchlorid mehrmals in 2.5%iger HCl aufgeschlämmt und abfiltriert. Der Feststoff wird in THF/H<sub>2</sub>O (V:V = 2:1) gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wird im Rotationsverdampfer abdestilliert, wobei ein hell beige farbener Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit 2.5%iger HCl gewaschen und im Luftstrom getrocknet. Der Feststoff wird in Methanol gelöst, filtriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Der zurückbleibende Feststoff wird im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es werden 526 mg (0.88 mmol, 91%) der freien Phosphorsäure **9h** als beige farbener Feststoff erhalten, Zersetzung > 210 °C.





$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.40 (dt, 2 H,  $^2J(19\text{a-H}, 19\text{i-H}) = 8.0$  Hz,  $^3J(19\text{a-H}, 8\text{-H}) = 1.4$  Hz, 19a-H, 20a-H), 2.61 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.71 (s, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 7.20 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.53 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.58 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 65.56 (t, C-19, C-20), 121.31 (d, C-5, C-9, C-14, C-18), 126.04 (d, C-2, C-3, C-11, C-12), 128.65 (d, C-1, C-4, C-10, C-13), 133.41 (s, C-4a, C-9a, C-13a, C-18a), 138.92 (m\*, C-7, C-16), 142.44 (m\*, C-6a, C-7a, C-15a, C-16a), 148.13 (s, C-5a, C-8a, C-14a, C-17a).

Das Signal der Kohlenstoffatome C-6, C-8, C-15 und C-17 wird durch das Solvenssignal überlagert.

\*: Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta[\text{ppm}] = -4.62$  (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ).

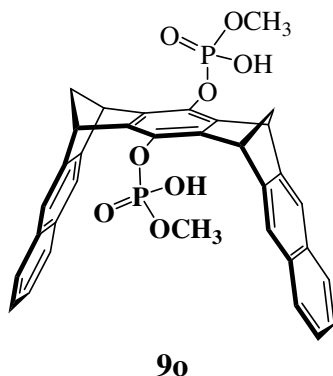
IR (KBr):  $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2973$  (C-H), 2936 (C-H), 2864 (C-H), 1465 (C-H), 1276 (P=O).

UV/Vis ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}} [\text{nm}]$  ( $\lg \varepsilon$ ) = 223 (4.97), 317 (3.41).

MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z = 298$   $[\text{M} - 2\text{H}]^{2-}$ .

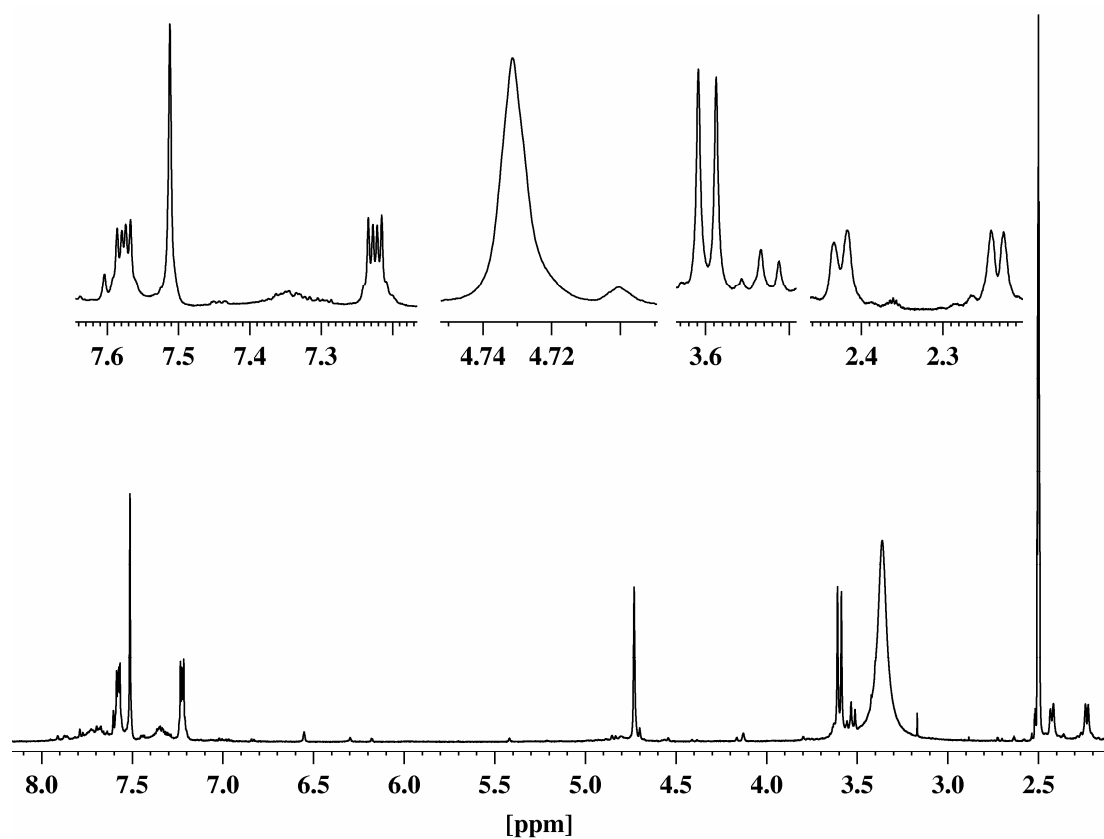
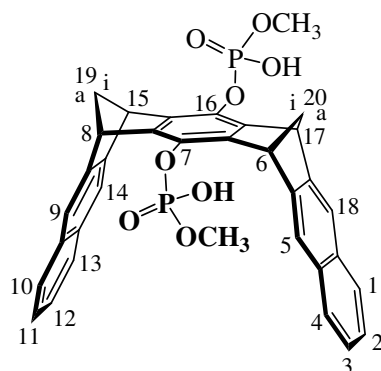
HR-MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z = 298.039$  gefunden; 298.040 berechnet für  $(\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{P}_2)/2$ .

Darstellung von (6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,15 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-6,8,15,17-Tetrahydro-6:17,8:15-dimethanoheptacen-7,16-bismethylphosphat (**9o**)



210 mg (0.65 mmol) des Bisdienophils **42**, 1.45 g (3.47 mmol)  $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetrabrom-*o*-xylol (**25**), 3.30 g (22.02 mmol) Natriumiodid und 0.71 g (7.10 mmol) Calciumcarbonat werden unter Argon in 15 mL DMF unter starkem Rühren suspendiert. Die Reaktionsmischung wird auf 55 °C erwärmt und 5 h unter vermindertem Druck (80 mbar) gerührt. Zur noch heißen, rotbraunen Reaktionsmischung werden 120 mL Eiswasser, 50 mL Dichlormethan und bis zur Entfärbung  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung gegeben. Außerdem werden 20 mL einer 10%igen Natronlauge zugegeben und 30 min stark gerührt. Das Phasengemisch wird durch Filtration über eine G3-Glasfilterfritte von den Calciumsalzen befreit und im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert und anschließend durch Zugabe von 15%iger Salzsäure angesäuert. Der hierbei ausfallende Feststoff wird über eine G3-Glasfilterfritte abfiltriert und mit 2.5%iger Salzsäure gewaschen. Der Feststoff wird in

Chloroform gelöst, über eine G4-Glasfilterfritte filtriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Es werden 195 mg des Rohproduktes von **9o** als gelber Feststoff erhalten.



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.35 (d, 2 H,  $^2J(19a\text{-H}, 19i\text{-H}) = 7.4$  Hz, 19a-H, 20a-H), 3.84 (d, 6 H,  $^3J(\text{P}, \text{CH}_3) = 11.4$  Hz, OCH<sub>3</sub>), 4.64 (s, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 7.27 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.62 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.61 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H).

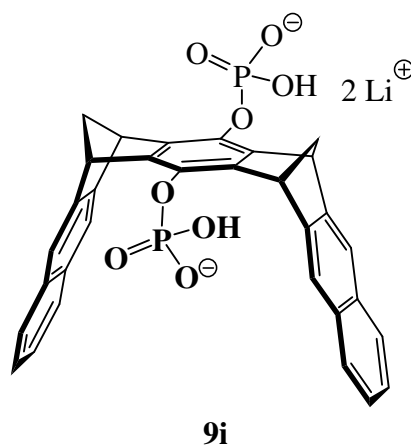
<sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, DMSO):  $\delta$  [ppm] = 3.62 (s, OP(O)(OH)(OCH<sub>3</sub>)).

MS (ESI, CH<sub>3</sub>OH, positiver Ionenmodus):  $m/z = 649 [M + Na]^+$ .

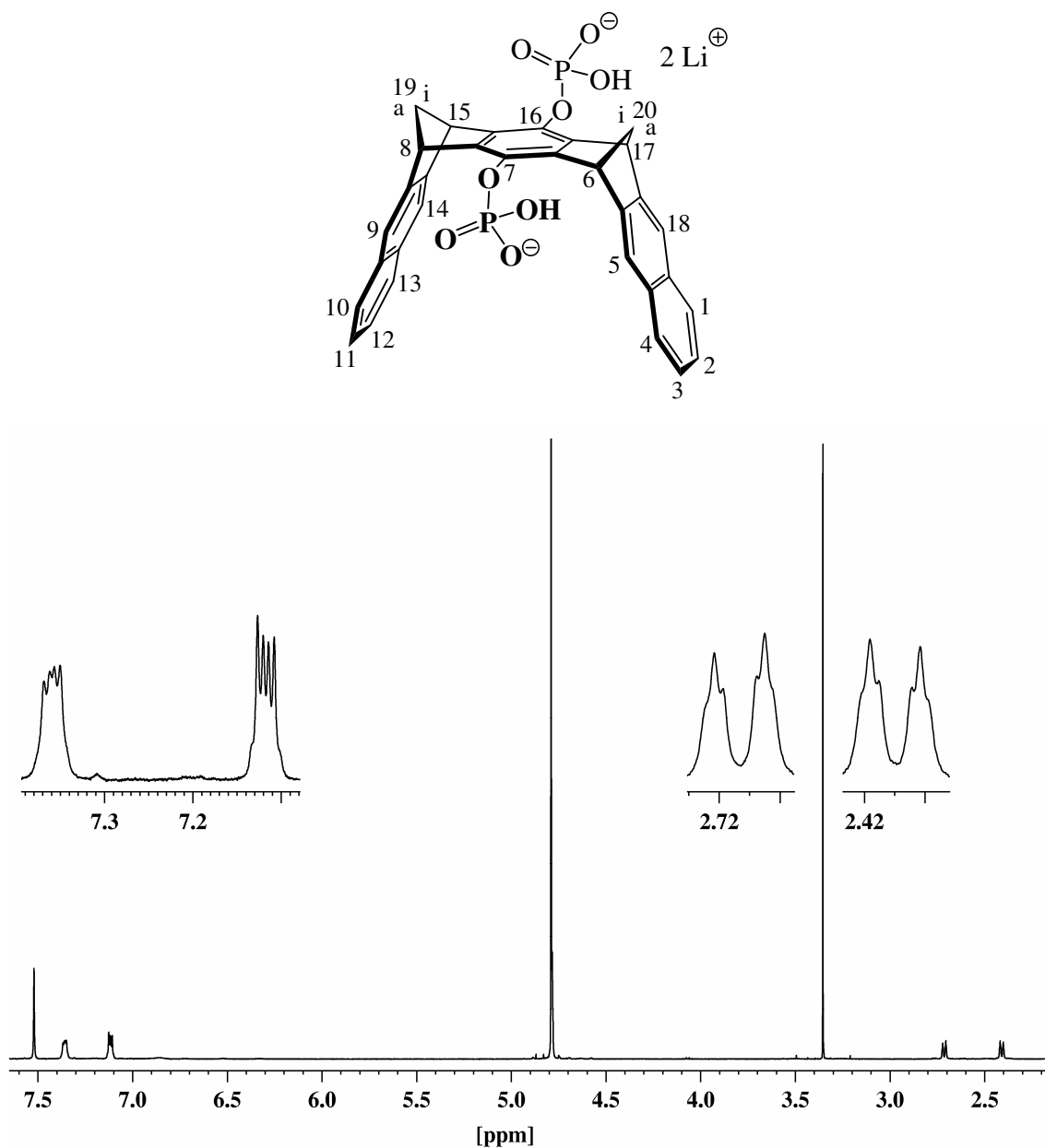
MS (ESI, CH<sub>3</sub>OH, negativer Ionenmodus):  $m/z = 625 [M - H]^-$ ,  $647 [M - 2 H + Na]^-$ .

HR-MS (ESI, CH<sub>3</sub>OH, negativer Ionenmodus):  $m/z = 625.116$  gefunden;  $625.119$  berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>.

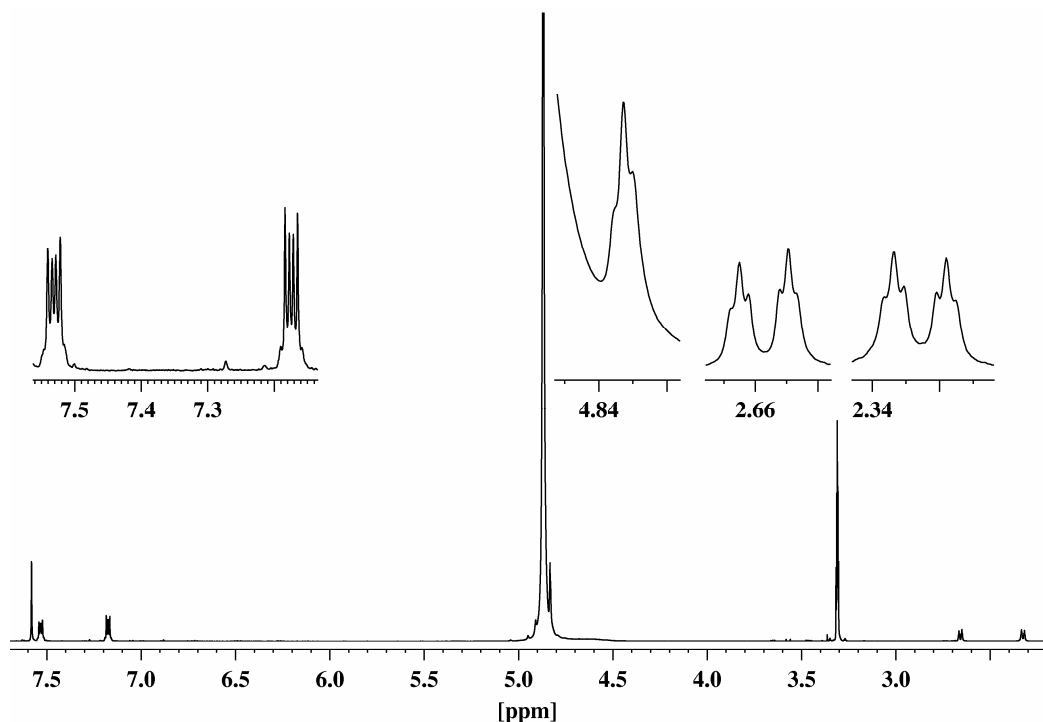
Synthese von Lithium-(6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,15 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-6,8,15,17-tetrahydro- 6:17, 8:15-dimethanoheptacen-7,16-bisphosphat (**9i**)



In einer Lösung aus 72.8 mg (0.11 mmol, die Ermittlung der Stoffmenge erfolgte unter Berücksichtigung des synthesebedingten Methanolgehaltes der Phosphatklammer **9h**) **9h** in Methanol werden 9.5 mg (0.23 mmol) Lithiumhydroxidmonohydrat unter Rühren gelöst. Die Reaktionsmischung wird weitere 30 min gerührt und anschließend über eine G4-Glasfilterfritte filtriert. Das Filtrat wird im Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum mehrere Stunden bei 50 °C getrocknet. Es werden 74.3 mg (0.12 mmol, 100%) des Produktes als beige farbener Feststoff erhalten, Zersetzung > 220 °C.



$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.43 (d, 2 H,  $^2J(19\text{a-H}, 19\text{i-H}) = 8.2$  Hz, 19a-H, 20a-H), 2.71 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.75 (s, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 6.88 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 6.99 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.31 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H).



$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.33 (dt, 2 H,  $^2J(19\text{a-H}, 19\text{i-H}) = 7.8$  Hz,  $^3J(19\text{a-H}, 8\text{-H}) = 1.5$  Hz, 19a-H, 20a-H), 2.66 (dt, 2 H,  $^3J(19\text{i-H}, 8\text{-H}) = 1.4$  Hz, 19i-H, 20i-H), 4.83 (t, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 7.18 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.53 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.58 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 47.84 (d, C-6, C-8, C-15, C-17), 63.81 (t, C-19, C-20), 119.67 (d, C-5, C-9, C-14, C-18), 124.38 (d, C-2, C-3, C-11, C-12), 126.83 (d, C-1, C-4, C-10, C-13), 131.15 (s, C-4a, C-9a, C-13a, C-18a), 137.91 (m\*, C-7, C-16), 141.42 (s, C-6a, C-7a, C-15a, C-16a), 146.60 (s, C-5a, C-8a, C-14a, C-17a).

\*: Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 49.51 (d, C-6, C-8, C-15, C-17), 65.66 (t, C-19, C-20), 120.82 (d, C-5, C-9, C-14, C-18), 125.83 (d, C-2, C-3, C-11, C-12), 128.69 (d, C-1, C-4, C-10, C-13), 133.66 (s, C-4a, C-9a, C-13a, C-18a), 139.59 (m\*, C-7, C-16), 142.21 (m\*, C-6a, C-7a, C-15a, C-16a), 149.49 (s, C-5a, C-8a, C-14a, C-17a).

\*: Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = - 2.99 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})\text{O}^-\text{Li}^+$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = - 2.85 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})\text{O}^-\text{Li}^+$ ).

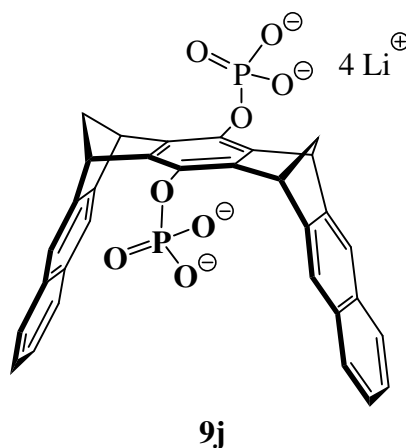
UV/Vis (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (lg  $\varepsilon$ ) = 223 (4.96), 317 (3.47).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3052 (C-H), 2997 (C-H), 2937 (C-H), 1467 (C-H), 1280 (P=O), 1182 (P-O), 1082 (C-O).

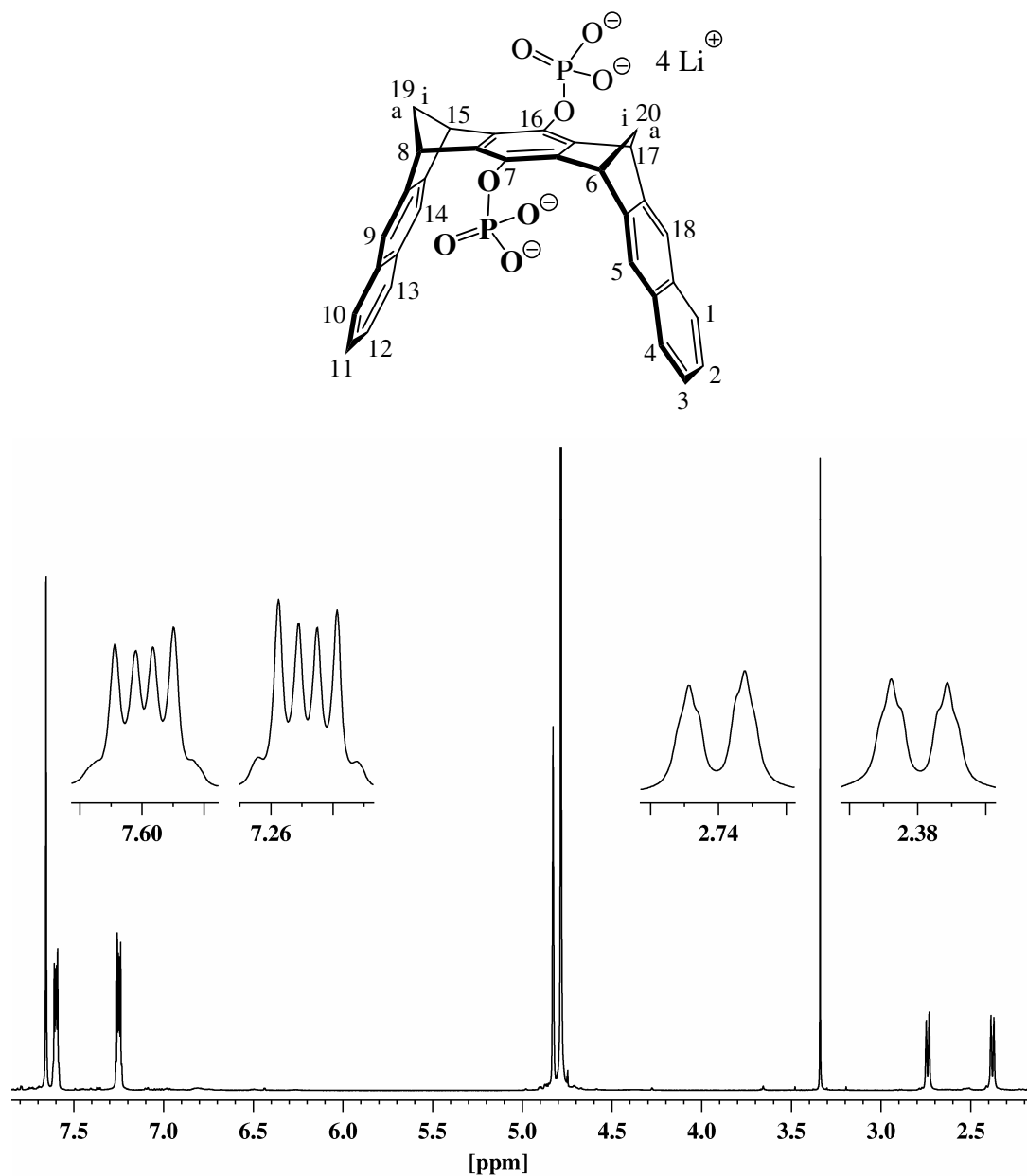
MS (ESI, CH<sub>3</sub>OH, negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 517 [M - 2 Li - PO<sub>3</sub>H + H]<sup>-</sup>, 597 [M - 2 Li + H]<sup>-</sup>, 629 [M - 2 Li + CH<sub>3</sub>OH + H].

HR-MS (ESI, CH<sub>3</sub>OH, negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 597.090 gefunden; 597.087 berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>.

Synthese von Lithium-(6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,15 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-6,8,15,17-tetrahydro- 6:17, 8:15-dimethanoheptacen-7,16-bisphosphat (**9j**)

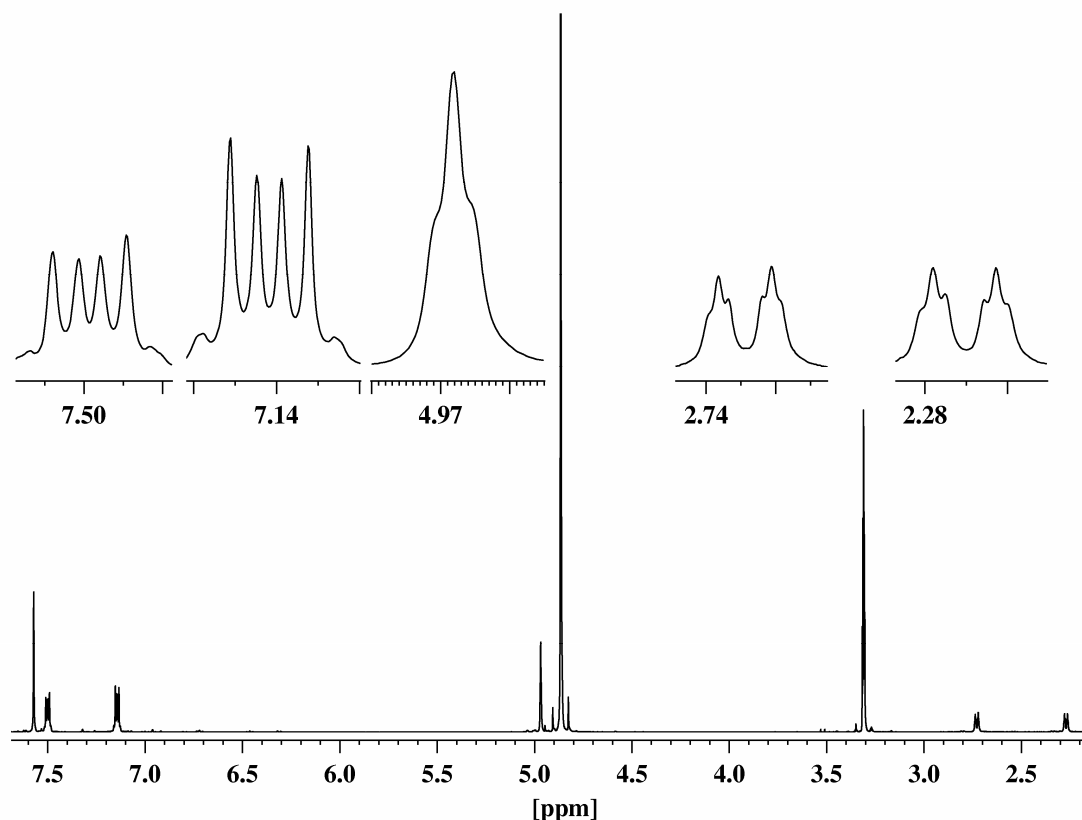


Die Synthese von **9j** erfolgt analog der Synthese von **9i**. Es werden 170 mg (0.27 mmol, die Ermittlung der Stoffmenge erfolgte unter Berücksichtigung des synthesebedingten Methanolgehaltes der Phosphatklammer **9h**) mit 45.2 mg (1.08 mmol) Lithiumhydroxidmonohydrat umgesetzt. Es werden 173 mg des Produktes als beige farbener Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten. Zersetzung > 210 °C.



$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.39 (d, 2 H,  $^2J(19\text{a-H}, 19\text{i-H}) = 8.2$  Hz, 19a-H, 20a-H), 2.75 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.84 (s, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 7.29 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.64 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.68 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H).





$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.27 (dt, 2 H,  $^2J(19\text{a-H}, 19\text{i-H}) = 7.6$  Hz,  $^3J(19\text{a-H}, 8\text{-H}) = 1.4$  Hz, 19a-H, 20a-H), 2.73 (dt, 2 H,  $^3J(19\text{i-H}, 8\text{-H}) = 1.3$  Hz, 19i-H, 20i-H), 4.84 (s, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 7.29 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.64 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.68 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 47.79 (d, C-6, C-8, C-15, C-17), 63.67 (t, C-19, C-20), 119.30 (d, C-5, C-9, C-14, C-18), 125.37 (d, C-2, C-3, C-11, C-12), 127.59 (d, C-1, C-4, C-10, C-13), 131.63 (s, C-4a, C-9a, C-13a, C-18a), 138.84 (m\*, C-7, C-16), 141.16 (s, C-6a, C-7a, C-15a, C-16a), 148.74 (s, C-5a, C-8a, C-14a, C-17a).

\*: Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 49.16 (d, C-6, C-8, C-15, C-17), 65.60 (t, C-19, C-20), 120.35 (d, C-5, C-9, C-14, C-18), 125.49 (d, C-2, C-3, C-11, C-12), 128.56 (d, C-1, C-4, C-10, C-13), 133.63 (s, C-4a, C-9a, C-13a, C-18a), 140.50 (m\*, C-7, C-16), 141.67 (m\*, C-6a, C-7a, C-15a, C-16a), 150.72 (s, C-5a, C-8a, C-14a, C-17a).

\*: Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.95 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Li}^+)_2$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.38 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Li}^+)_2$ ).

UV/Vis ( $\text{H}_2\text{O}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\lg \varepsilon$ ) = 220 (4.85), 255 (4.46), 309 (3.24), 323 (3.28).

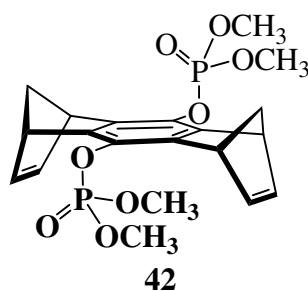
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2938 (C-H), 2872 (C-H), 1469 (C-H), 1282 (P=O), 1099 (C-O).

MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 298 [ $\text{M} - 4 \text{ Li} + 2 \text{ H}$ ] $^{2-}$ , 619 [ $\text{M} - 4 \text{ Li} + 2 \text{ H} + \text{Na}$ ] $^-$ .

HR-MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 298.036 gefunden; 298.040 berechnet für  $(\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{P}_2)/2$ .

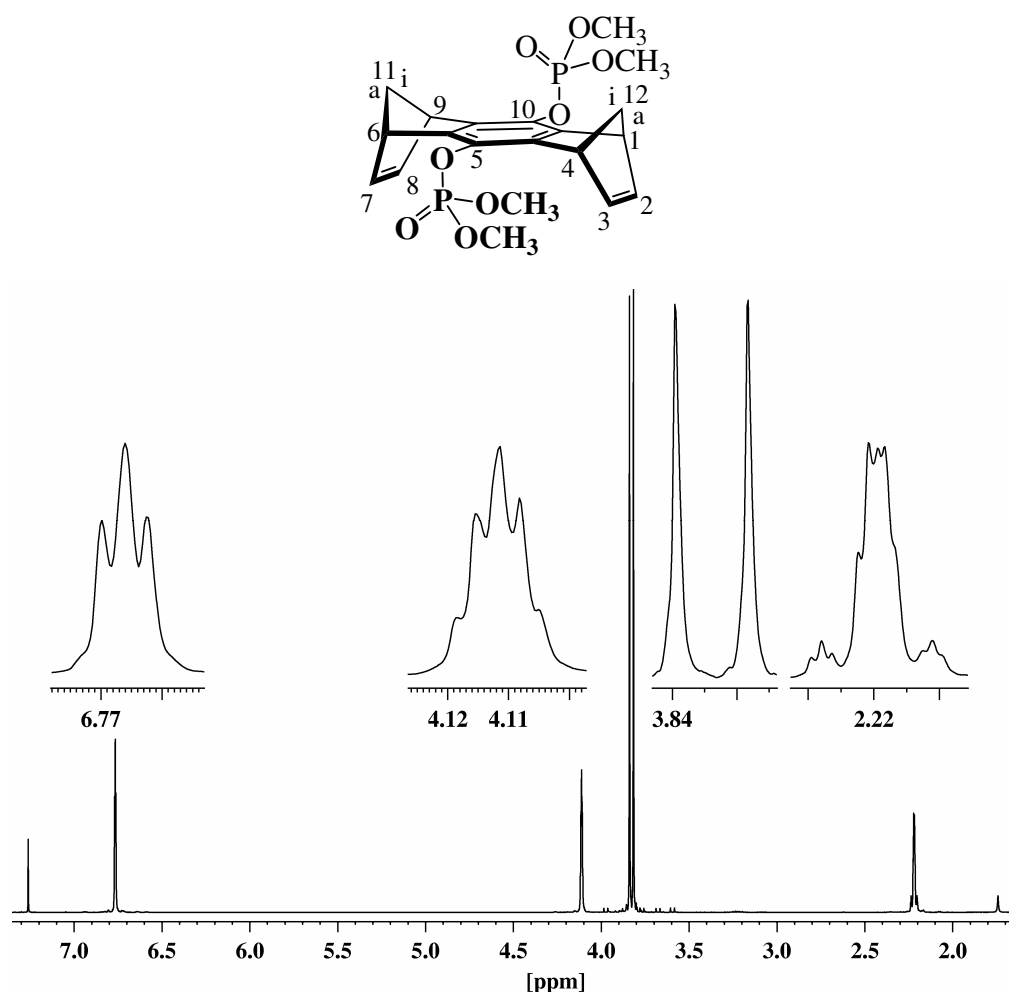
#### 4.2.2 Synthese der Phosphat-substituierten Modellverbindungen

Synthese von (1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-1,4,5,8-Tetrahydro-1,4:5,8-dimethanoanthracen-5,10-bisdimethylphosphat (**42**)



570 mg (2.39 mmol) des Hydrochinons **18c** werden unter Argon in 50 mL wasserfreiem THF gelöst und die Lösung im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Unter starkem Rühren werden in der Reihenfolge 3.08 mL (33.52 mmol) Phosphoroxychlorid und 0.90 mL (6.49 mmol) wasserfreies Triethylamin zugegeben, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt und nach Erwärmen auf Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluss abfiltriert. Das Filtrat wird durch Abkondensation vom Lösungsmittel und überschüssigem Phosphoroxychlorid im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur und später unter Zuhilfenahme eines Heißluftföns zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 30 mL wasserfreiem THF gelöst und 5 mL wasserfreies Methanol

sowie 1.43 mL (10.32 mmol) wasserfreies Triethylamin zugegeben. Die gelbe Reaktionsmischung wird 16 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel werden im Rotationsverdampfer abdestilliert und der ölige Rückstand in 50 mL Chloroform aufgenommen. Die resultierende Lösung wird einmal mit 50 mL NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und zweimal mit je 50 mL Wasser gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das zurückbleibende gelbe Öl wird in wenig Chloroform/Aceton (V:V = 2:1) aufgenommen und über Silicagel mit Chloroform/Aceton (V:V = 2:1) filtriert. Die erhaltene gelbe Fraktion wird verworfen und das Lösungsmittel durch Methanol ersetzt. Es wird die farblose Fraktion zwischen den beiden gelben Fraktionen aufgefangen. Die Lösung wird im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und das erhaltene farblose Öl im Ölpumpenvakuum getrocknet. Innerhalb eines Tages tritt Kristallisation ein. Es werden so 516 mg (1.14 mmol, 48%) **42** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten, Smp. 122 °C.



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.19 - 2.24 (m, 4 H, 11-H, 12-H), 3.83 (d, 12 H,  $^3J(\text{P}, \text{CH}_3) = 11.3$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 6-H, 9-H), 6.77 (t, 4 H, 2-H, 3-H, 7-H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 48.12 (d, C-1, C-4, C-6, C-9), 55.08 – 55.19 (m\*,  $\text{OCH}_3$ ), 69.91 (t, C-11, C-12), 136.94 (m\*, C-5, C-10), 142.72 (m\*, C-4a, C-5a, C-9a, C-10a), 143.17 (d, C-2, C-3, C-7, C-8).

\* Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{31}\text{P-NMR}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = - 3.16 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ).

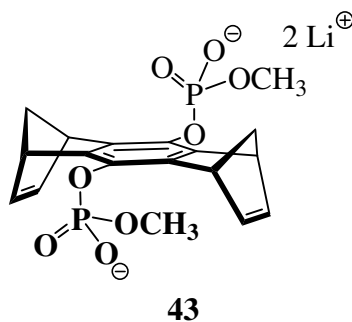
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3073 (C-H), 3005 (C-H), 2970 (C-H), 2941 (C-H), 2866 (C-H), 1467 (C-H), 1285 (P=O), 1034 (P-O), 713 (C=C).

UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\lg \varepsilon$ ) = 234 (3.65).

MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , positiver Ionenmodus):  $m/z = 477$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ .

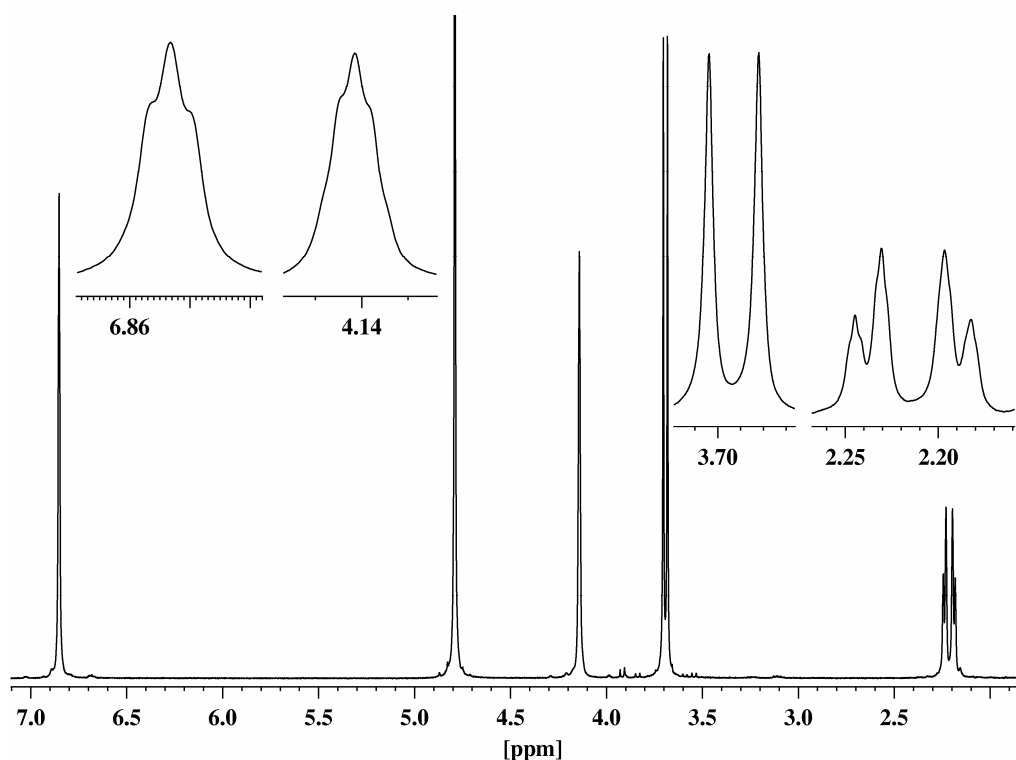
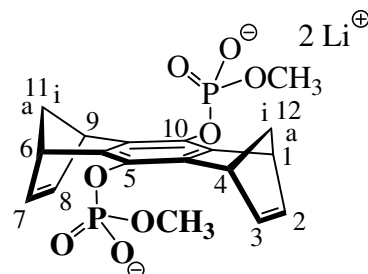
HR-MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , positiver Ionenmodus):  $m/z = 477.085$  gefunden; 477.084 berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_8\text{P}_2$ .

Synthese von Lithium-(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-1,4,5,8-tetrahydro-1,4:5,8-dimethanoanthracen-5,10-bismethylphosphat (**43**)



Die Synthese von **43** verläuft analog der Synthese von **47**. Jedoch werden statt 2 Moläquivalenten Lithiumbromid 10 Moläquivalente eingesetzt. Es werden 32.3 mg

(0.07 mmol) des Phosphorsäuremethylesters **42** mit 60.6 mg (0.71 mmol) wasserfreiem Lithiumbromid in 7 mL trockenem Acetonitril umgesetzt. Auf diese Weise werden 29 mg (0.07 mmol, 100%) des Produktes **43** als farbloser Feststoff erhalten.



$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.19 (d, 2 H, 11a-H, 12a-H), 2.24 (d, 2 H, 11i-H, 12i-H), 3.69 (d, 6 H,  $^3J(\text{P}, \text{CH}_3) = 10.9$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 4.14 (t, 4 H, 1-H, 4-H, 6-H, 9-H), 6.85 (t, 4 H, 2-H, 3-H, 7-H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 47.84 (d, C-1, C-4, C-6, C-9), 53.54 (m\*,  $\text{OCH}_3$ ), 69.78 (t, C-11, C-12), 137.85 (m\*, C-5, C-10), 142.71 (m\*, C-4a, C-5a, C-9a, C-10a), 143.39 (d, C-2, C-3, C-7, C-8).

\* Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = - 2.23 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OCH}_3)(\text{O}^-\text{Li}^+)$ )

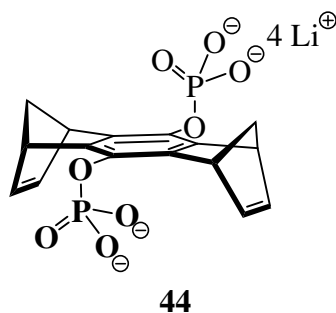
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3073 (C-H), 2997 (C-H), 2955 (C-H), 2861 (C-H), 1470 (C-H), 705 (C=C).

UV/Vis ( $\text{H}_2\text{O}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\lg \epsilon$ ) = 214 (4.46), 257 (3.06).

MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 212  $[\text{M} - 2 \text{Li}]^{2-}$ , 425  $[\text{M} - 2 \text{Li} + \text{H}]^-$ , 447  $[\text{M} - 2 \text{Li} + \text{Na}]^-$ .

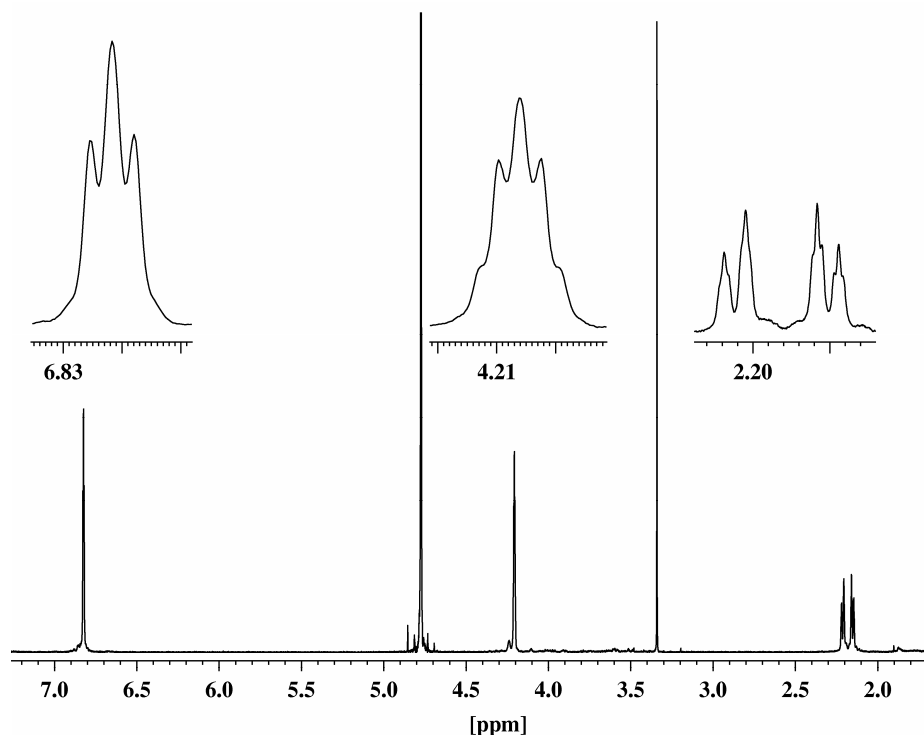
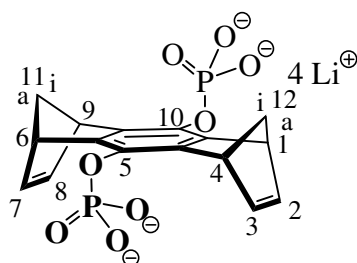
HR-MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 425.056 gefunden; 425.056 berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{P}_2$ .

Synthese von Lithium-(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-1,4,5,8-tetrahydro-1,4:5,8-dimethanoanthracen-5,10-bisphosphat (**44**)



65 mg (0.27 mmol) des Hydrochinons **18c** werden unter Argon in 10 mL wasserfreiem THF gelöst und die Lösung im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Unter starkem Rühren werden in der Reihenfolge 0.35 mL (3.85 mmol) frisch destilliertes Phosphoroxychlorid und 0.10 mL (0.72 mmol) wasserfreies Triethylamin zugegeben, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt und anschließend kalt abfiltriert. Das Filtrat wird durch Abdampfung vom Lösungsmittel und überschüssigem Phosphoroxychlorid im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur zur Trockne eingedunstet und anschließend im Ölpumpenvakuum bei 50 °C gründlich getrocknet. Der Feststoff wird in  $\text{CHCl}_3$  gelöst, die Lösung in einen Scheidetrichter überführt und einmal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Hierbei ändert sich die Farbe der organischen Phase von rot nach braungelb. Die organische Phase wird noch zweimal mit Wasser gewaschen, die organischen Phasen

vereinigt und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende gelbe Feststoff wird in einer THF/Wasser-Mischung (V:V = 1:1) gelöst, 46 mg (1.09 mmol) Lithiumhydroxid-monohydrat zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und in einer Fallsäule über Kieselgel mit Methanol als Elutionsmittel filtriert. Das Filtrat wird schließlich noch über Celite filtriert und im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 77 mg (0.18 mmol, 67%) des Produktes **44** als farbloser Feststoff erhalten, Smp. > 300 °C.



$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.15 (dt, 2 H,  $^2J(11\text{i-H}, 11\text{a-H}) = 6.9$  Hz,  $^3J(11\text{a-H}, 5\text{-H}) = 1.6$  Hz, 11i-H, 12i-H), 2.21 (dt, 2 H, 11a-H, 12a-H), 4.21 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 6-H, 9-H), 6.82 (t, 4 H, 2-H, 3-H, 7-H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 48.02 (d, C-1, C-4, C-6, C-9), 55.08 – 55.19 (m\*,  $\text{OCH}_3$ ), 69.92 (t, C-11, C-12), 139.14 (m\*, C-5, C-10), 142.61 (m\*, C-4a, C-5a, C-9a, C-10a), 143.89 (d, C-2, C-3, C-7, C-8).

\* Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.77 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Li}^+)_2$ )

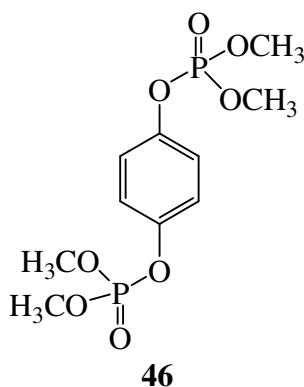
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3075 (C-H), 3001 (C-H), 2923 (C-H), 1464 (C-H), 707 (C=C).

UV/Vis ( $\text{H}_2\text{O}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\lg \epsilon$ ) = 214 (4.18), 254 (3.01).

MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 198 [ $\text{M} - 4 \text{ Li} + 2 \text{ H}$ ] $^{2-}$ , 419 [ $\text{M} - 4 \text{ Li} + 2 \text{ H} + \text{Na}$ ] $^-$ .

HR-MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 419.006 gefunden; 419.007 berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NaO}_8\text{P}_2$ .

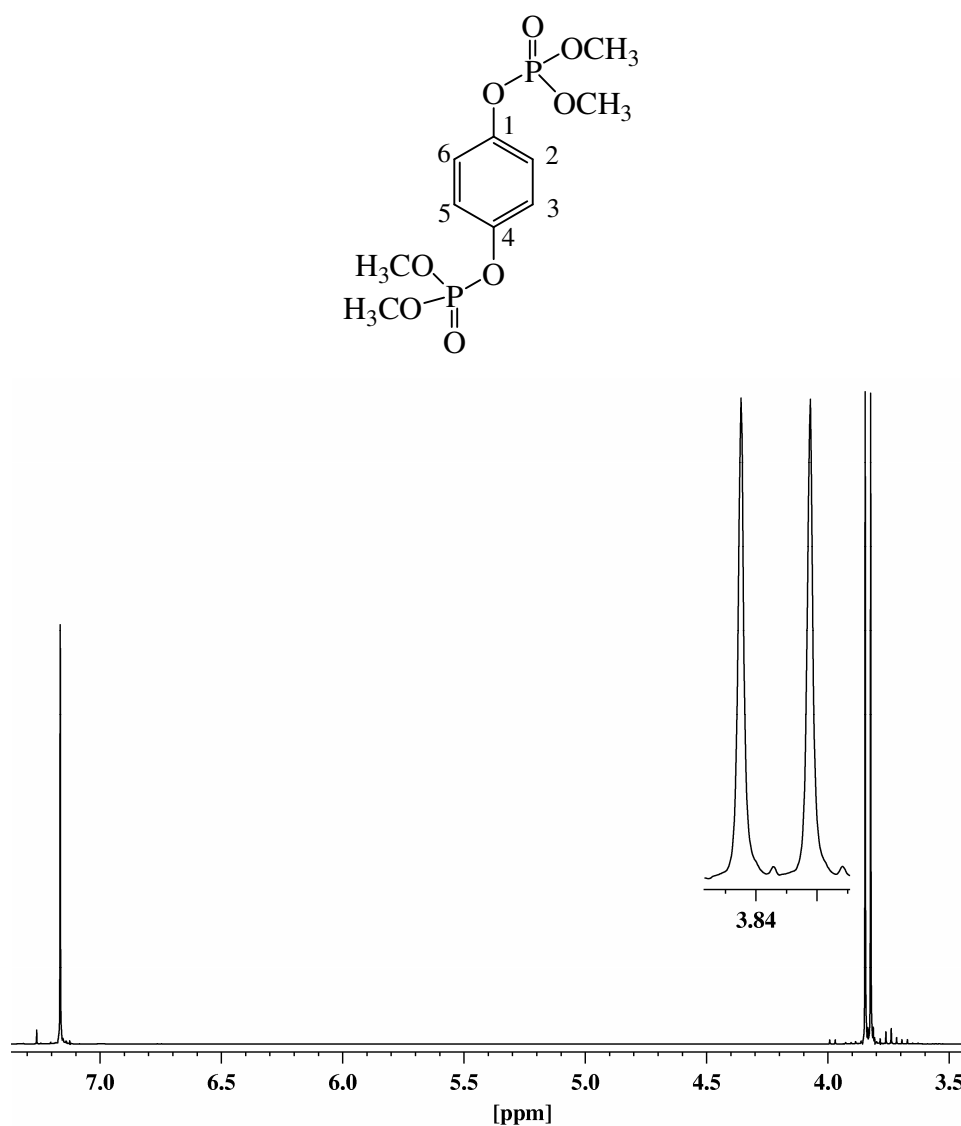
#### Synthese von 1,4-Phenylbisdimethylphosphat (**46**)



500 mg (4.54 mmol) Hydrochinon (**48**) werden unter Argon in 70 mL wasserfreiem THF gelöst und die Lösung im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Unter starkem Rühren werden in der Reihenfolge 5.8 mL (63.73 mmol) Phosphoroxychlorid und 1.70 mL (12.27 mmol) wasserfreies Triethylamin zugegeben, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt und nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur abfiltriert. Das Filtrat wird durch Abdampfung vom Lösungsmittel und überschüssigem



Phosphoroxychlorid bei Raumtemperatur zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 70 mL wasserfreiem THF und 15 mL wasserfreiem Methanol gelöst und 3 mL (21.58 mmol) wasserfreies Triethylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene farblose Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und die resultierende Lösung zweimal mit je 50 mL 2.5%iger Salzsäure und einmal mit 50 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert, das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es werden 564 mg (1.73 mmol, 38%) **46** als gelbes Öl erhalten.



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.83 (d, 12 H, <sup>3</sup>J(P, CH<sub>3</sub>) = 11.3 Hz, OCH<sub>3</sub>), 7.16 (s, 4 H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 55.06 (m\*,  $\text{OCH}_3$ ), 121.20 (m\*, C-2, C-3, C-5, C-6), 147.61 (m\*, C-1, C-4).

\* Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = - 4.11 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ )

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3071 (C-H), 3008 (C-H), 2960 (C-H), 1265 (P=O).

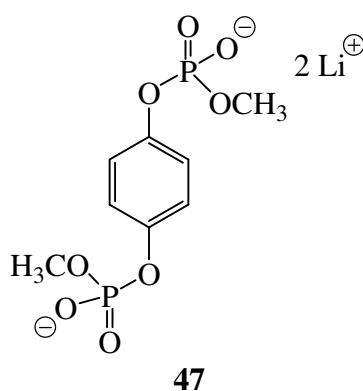
UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\lg \varepsilon$ ) = 232 (3.47), 268 (3.15).

MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 311 [ $\text{M} - \text{CH}_3$ ] $^-$ .

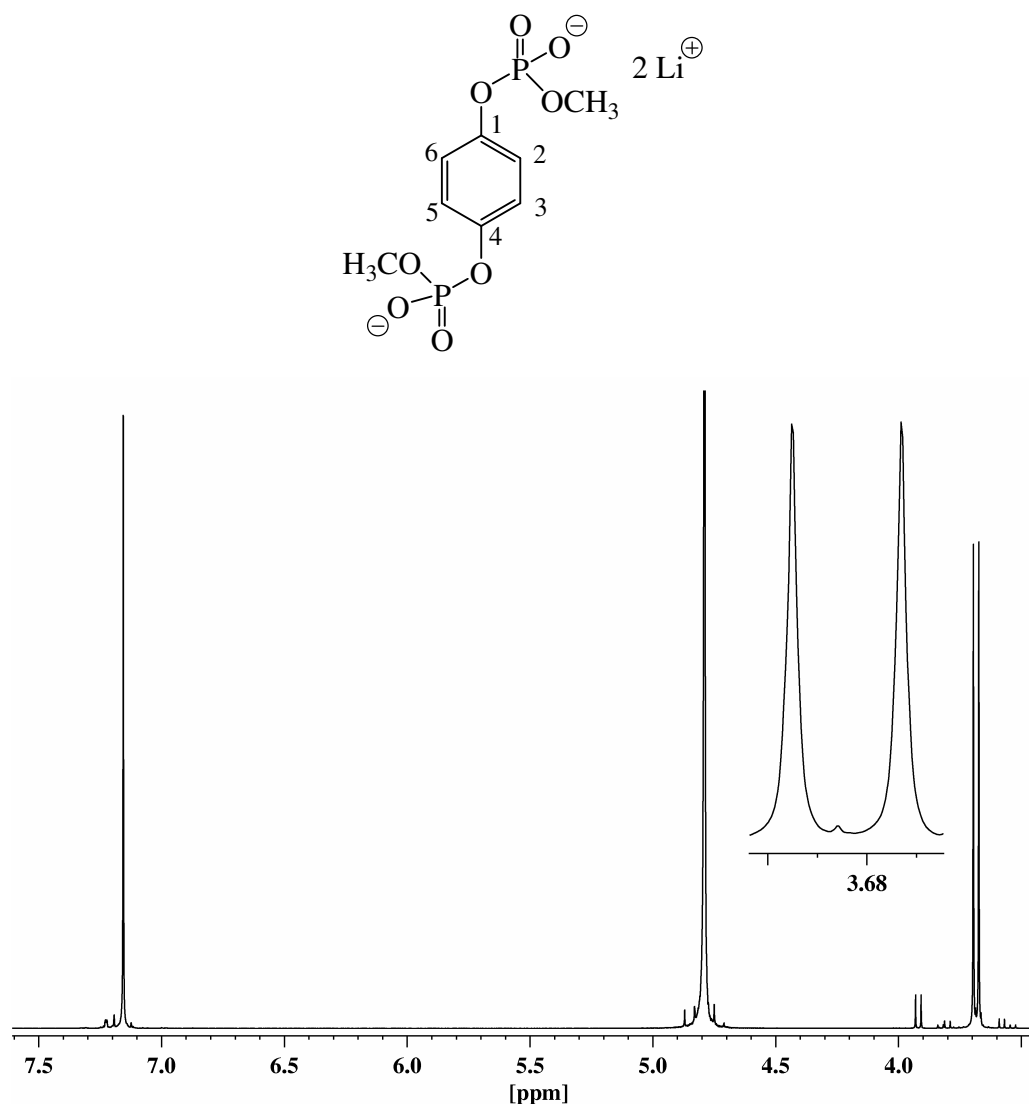
MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , positiver Ionenmodus):  $m/z$  = 327 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , 349 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ .

HR-MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , positiver Ionenmodus):  $m/z$  = 327.042 gefunden; 327.039 berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{P}_2$ .

Synthese von Lithium-1,4-phenylbismethylphosphat (**47**)



128 mg (0.39 mmol) des Phosphorsäuremethylesters **46** und 68 mg (0.79 mmol) wasserfreies Lithiumbromid werden in 20 mL trockenem Acetonitril gelöst und 16 h bei 85 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Der entstehende farblose Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig trockenem Acetonitril gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es werden 115 mg (0.37 mmol, 95%) des Produktes **47** als farbloser Feststoff erhalten, Smp. > 300 °C.



$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Phosphatpuffer):  $\delta$  [ppm] = 3.68 (d, 6 H,  $^3J(\text{P}, \text{CH}_3) = 11.1$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 7.15 (s, 4 H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Phosphatpuffer):  $\delta$  [ppm] = 53.58 (m\*,  $\text{OCH}_3$ ), 121.40 (m\*, C-2, C-3, C-5, C-6), 148.25 (m\*, C-1, C-4).

\* Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Phosphatpuffer):  $\delta$  [ppm] = - 2.53 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OCH}_3)(\text{O}^-\text{Li}^+)$ )

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3052 (C-H), 2955 (C-H), 2859 (C-H), 1207 (P-O).

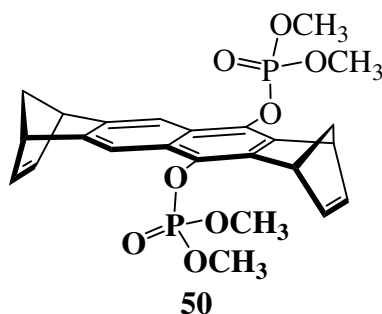
UV/Vis ( $\text{H}_2\text{O}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\lg \epsilon$ ) = 213 (4.33).

MS (ESI, CH<sub>3</sub>OH, positiver Ionenmodus):  $m/z = 343 [M - 2 \text{ Li} + 2 \text{ Na} + \text{H}]^+$ ,  $365 [M - 2 \text{ Li} + 3 \text{ Na}]^+$ .

MS (ESI, CH<sub>3</sub>OH, negativer Ionenmodus):  $m/z = 297 [M - 2 \text{ Li} + \text{H}]^-$ ,  $303 [M - \text{Li}]^-$ ,  $319 [M - 2 \text{ Li} + \text{Na}]^-$ .

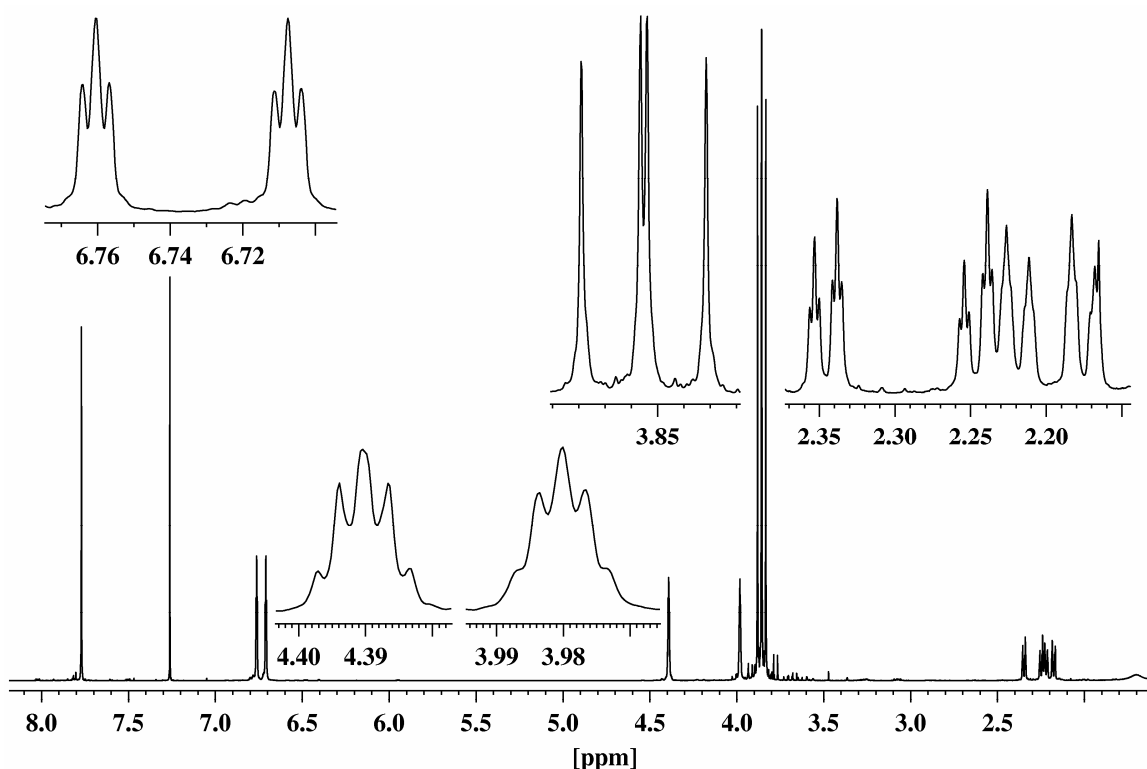
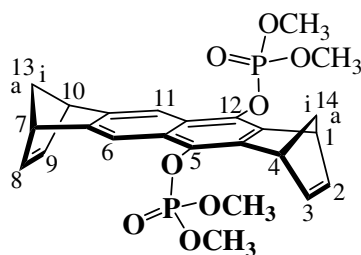
HR-MS (ESI, CH<sub>3</sub>OH, negativer Ionenmodus):  $m/z = 318.973$  gefunden;  $318.975$  berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NaO<sub>8</sub>P<sub>2</sub>.

Synthese von (1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,10 $\alpha$ )-1,4,7,10-Tetrahydro-1,4:7,10-dimethanonaphthacen-5,12-bisdimethylphosphat (**50**)



440 mg (1.54 mmol) des Chinons **52** werden in 30 mL Acetonitril gelöst und die resultierende Lösung entgast. Nach Erwärmen auf 40 °C wird eine auf 40 °C erwärmte entgaste Lösung von 1.75 g (10.06 mmol) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> in einer Mischung aus 50 mL Wasser und 10 mL Acetonitril gegeben, wobei sich die Farbe der Lösung von orange nach blassgelb ändert. Nach Zugabe von 100 mL einer entgasten 10%igen NaCl-Lösung wird die entstehende Suspension dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und im mit Stickstoff beschickten Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das zurückbleibende grüne Öl (Rohprodukt des Hydrochinons **51**) wird im Ölpumpenvakuum getrocknet. **51** wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. **51** wird unter Argon in 40 mL wasserfreiem THF gelöst und die Lösung im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Unter starkem Rühren werden in der Reihenfolge 2 mL (21.79 mmol) Phosphoroxychlorid und 0.57 mL (4.11 mmol) wasserfreies Triethylamin zugegeben, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt und anschließend durch Abdampfung vom Lösungsmittel und überschüssigem

Phosphoroxchlorid zunächst bei Raumtemperatur und später unter Zuhilfenahme eines Heißluftföns zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 100 mL wasserfreiem THF gelöst und 5 mL wasserfreies Methanol sowie 0.91 mL (6.57 mmol) wasserfreies Triethylamin zugegeben. Die gelbe Reaktionsmischung wird 16 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene farblose Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wird in 50 mL Chloroform aufgenommen und die resultierende Lösung mit je 50 mL 2.5%iger Salzsäure, Wasser und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das zurückbleibende gelbe Öl wird in wenig Chloroform/Aceton (V:V = 2:1) aufgenommen und über Silicagel mit Chloroform/Aceton (V:V = 2:1) als Elutionsmittel säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 360 mg (0.71 mmol, 46%) des Produktes **50** als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.18 (dt, 1 H,  $^2J(14\text{i-H}, 14\text{a-H}) = 7.6$  Hz,  $^3J(14\text{i-H}, 1\text{-H}) = 1.5$  Hz, 14i-H), 2.22 (dt, 1 H,  $^2J(13\text{i-H}, 13\text{a-H}) = 7.5$  Hz,  $^3J(13\text{i-H}, 7\text{-H}) = 1.4$  Hz, 13i-H), 2.25 (dt, 1 H,  $^3J(14\text{a-H}, 1\text{-H}) = 1.5$  Hz, 14a-H), 2.35 (dt, 1 H,  $^3J(13\text{a-H}, 7\text{-H}) = 1.5$  Hz, 13a-H), 3.84 (d, 6 H,  $^3J(\text{OCH}_3^{\text{a}}, \text{P}) = 12.5$  Hz,  $\text{OCH}_3^{\text{a}}$ ), 3.87 (d, 6 H,  $^3J(\text{OCH}_3^{\text{b}}, \text{P}) = 12.5$  Hz,  $\text{OCH}_3^{\text{b}}$ ), 3.98 (m, 2 H, 7-H, 10-H), 4.39 (m, 2 H, 1-H, 4-H), 6.71 (t, 2 H, 8-H, 9-H), 6.76 (t, 2 H, 2-H, 3-H), 7.77 (s, 2 H, 6-H, 11-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 47.96 (d, C-1, C-4), 49.97 (d, C-7, C-10), 55.20 – 55.30 (m\*,  $\text{OCH}_3^{\text{a}}$ ,  $\text{OCH}_3^{\text{b}}$ ), 65.59 (t, C-14), 67.35 (t, C-13), 113.89 (d, C-6, C-11), 125.06 (m\*, C-5a, C-11a), 136.94 (m\*, C-5, C-12), 138.33 (m\*, C-4a, C-12a), 142.19 (d, C-2, C-3), 142.35 (d, C-8, C-9), 149.75 (s, C-6a, C-10a).

\*: Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = - 3.06 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ )

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3068 (C-H), 2956 (C-H), 2935 (C-H), 1653 (C=C), 1276 (P=O), 1032 (P-O), 710 (C=C).

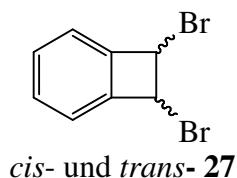
UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\lg \varepsilon$ ) = 249 (4.41).

MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , positiver Ionenmodus):  $m/z$  = 505  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 527  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

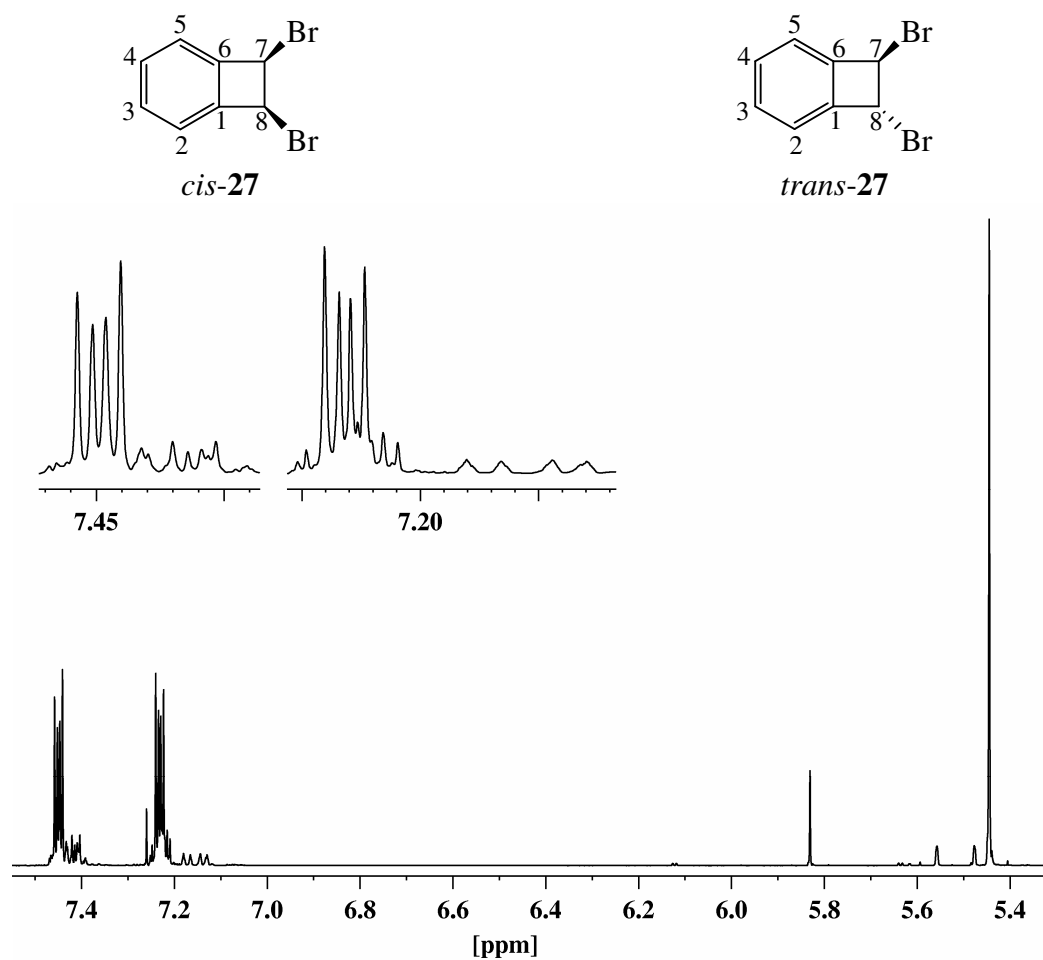
HR-MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , positiver Ionenmodus):  $m/z$  = 505.117 gefunden; 505.118 berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{P}_2$ .

### 4.2.3 Modifizierte Synthese von 7,8-Dibrombenzocyclobuten (**27**)

Darstellung von *cis*- und *trans*-7,8-Dibrombenzocyclobuten (**27**)



50 g (120 mmol)  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-*o*-xylol (**25**) und 75 g (500 mmol) Natriumiodid werden in 275 mL entgastem DMF suspendiert, auf 70 °C erhitzt und 47 h unter Argonatmosphäre gerührt. Die noch heiße Reaktionsmischung wird auf 400 mL Eiswasser gegossen und mit 100 mL Wasser nachgewaschen. Die entstehende dunkelbraune Suspension wird bis zum Farbumschlag mit gesättigter Natriumhydrogensulfit-Lösung versetzt. Die nun gelbe Suspension wird mit 500 mL Dichlormethan versetzt und extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 250 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit 300 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 400 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es wird eine dunkelbraune Flüssigkeit erhalten, die einer säulenchromatographischen Reinigung an Aluminiumoxid mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 3:1) als Elutionsmittel unterzogen wird. Die erste dunkelrote und die zweite orangefarbene Fraktion unterscheiden sich abgesehen vom DMF-Gehalt im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum nicht und werden daher vereinigt und im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 42.6 g des braungelben Isomerengemisches aus *cis*- und *trans*-**27** als festes Rohprodukt erhalten.



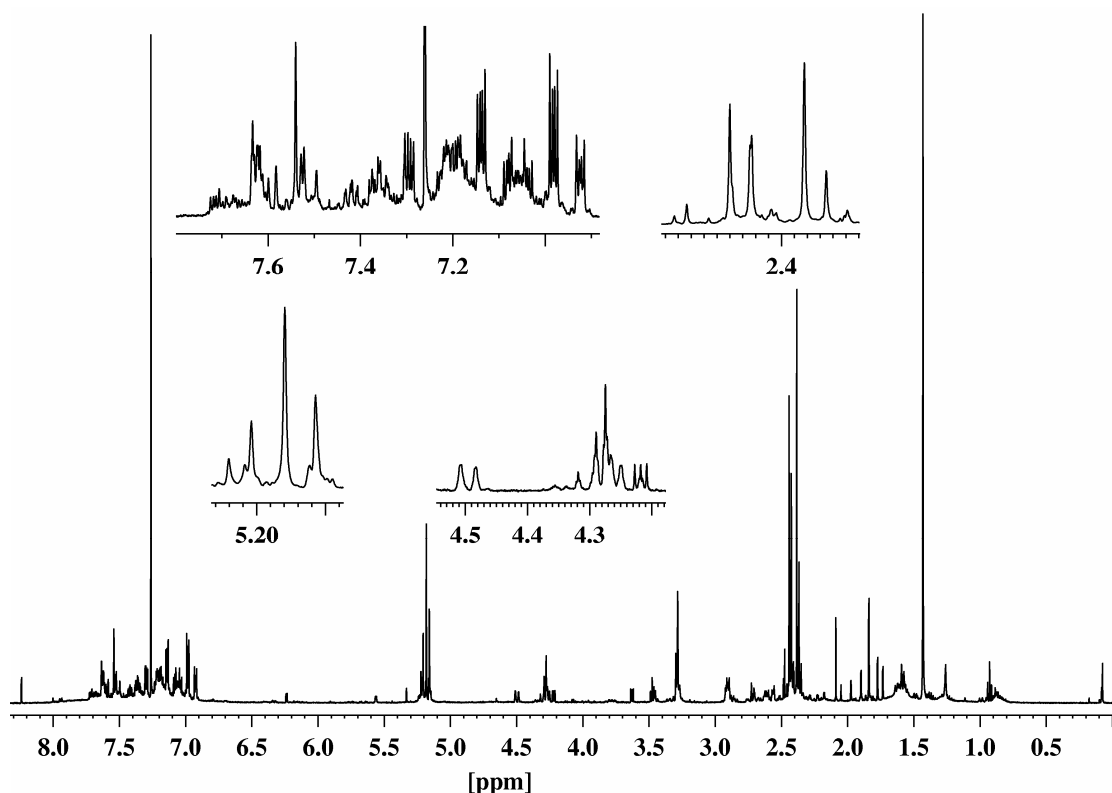
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.44 (s, 2 H, *trans*-**27**, 7-H, 8-H), 5.83 (s, 2 H, *cis*-**27**, 7-H, 8-H), 7.23, 7.45 (m, 4 H, *trans*-**27**, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H).

Die Signale der Protonen 2-H, 5-H sowie 3-H, 4-H des Isomers *cis*-**27** werden durch die entsprechenden Signale der Protonen der Verbindung *trans*-**27** überlagert.



#### 4.2.4 Versuch zur Darstellung von 7,16-Diacetoxy-(6 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 17 $\alpha$ )-6, 8, 15, 17-tetrahydro- 6:17, 8:15-dimethanoheptacen (**9b**) auf einem alternativen Syntheseweg

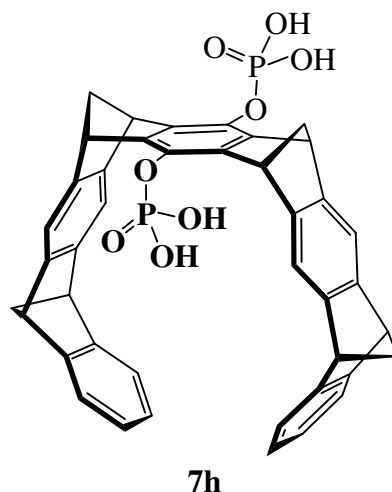
0.5 g (1.74 mmol) **18b**, 3.0 g (11.54 mmol) **27** und 2.5 g (25.01 mmol) Calciumcarbonat werden in 40 mL DMF suspendiert und 6 h auf 160 – 170 °C erhitzt. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgt analog der Aufarbeitung bei der Synthese der Klammer **9b**. Es wird ein schwarzes Rohprodukt erhalten, welches das gewünschte Produkt **9b** nicht enthält (vgl. Abbildung 4.1).



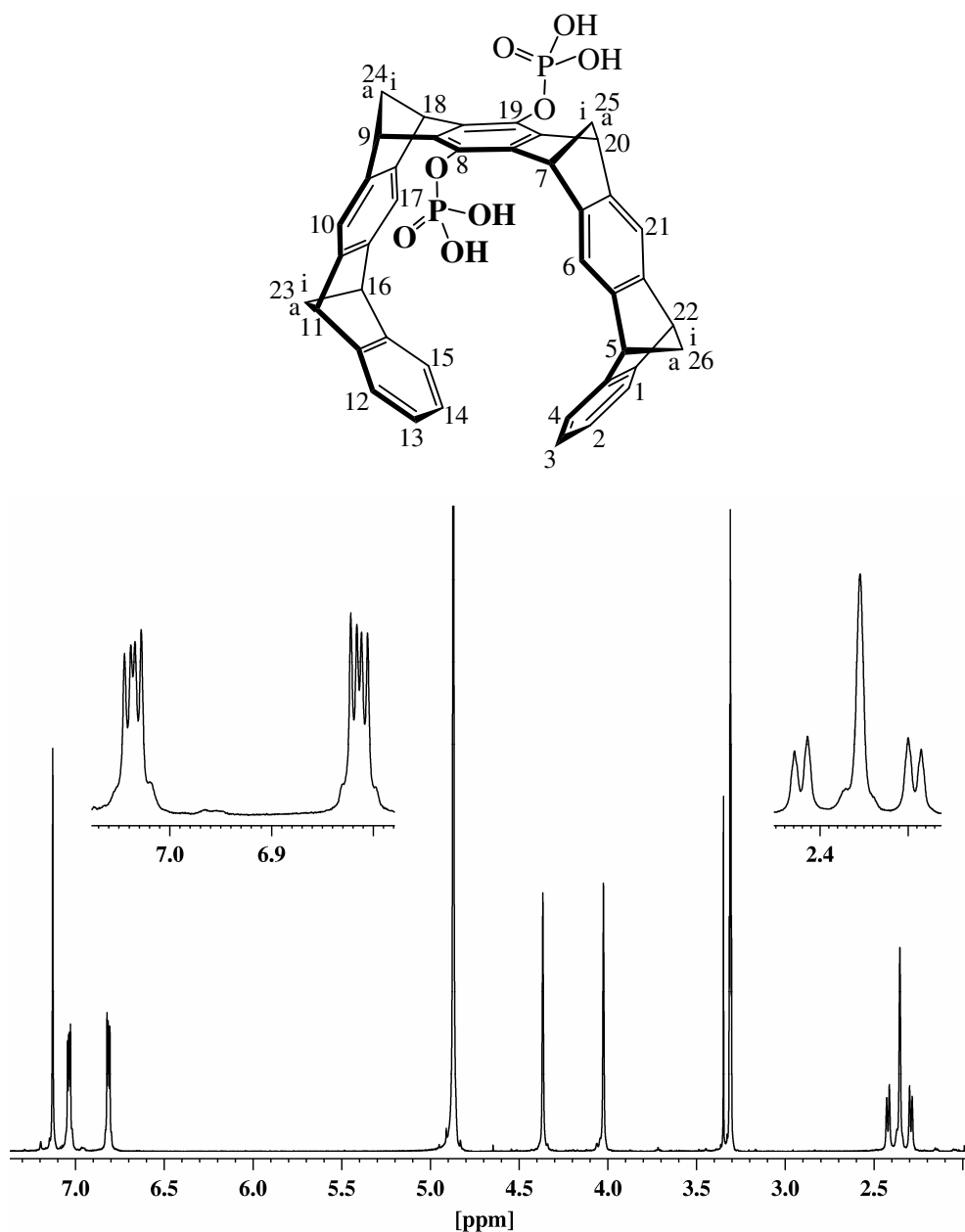
**Abbildung 4.1** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) des bei der Umsetzung des Bisdienophils **18b** mit Dibrombenzocyclobuten (**27**) erhaltenen Rohproduktes. Die Signale des gewünschten Produktes **9b** können nicht detektiert werden.

#### 4.2.5 Synthese der Phosphat-substituierten molekularen Pinzetten mit zentraler Benzol-“Spacereinheit“

Synthese von (5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,18 $\alpha$ ,20 $\alpha$ ,22 $\alpha$ )-5,7,9,11,16,18,20,22-octahydro-5,22:7,20:9,18:11,16-tetramethanononacen-8,19-bisdihydrogenphosphat (**7h**)



Die Synthese der Phosphatpinzette **7h** erfolgt analog der Synthese der Phosphatklammer **9h**. Es werden 49 mg (0.09 mmol) der Hydrochinonpinzette **7c** in 5 mL wasserfreiem THF mit 0.10 mL (1.10 mmol) POCl<sub>3</sub> und 0.03 mL (0.22 mmol) Triethylamin umgesetzt. Hierbei werden 60 mg (0.08 mmol, 95%) der freien Phosphorsäure **7h** als blassgelber Feststoff erhalten, Zersetzung > 200 °C.



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  [ppm] = 2.29 (d, 2 H,  $^2J(24a\text{-H}, 24i\text{-H}) = 7.4$  Hz, 24a-H, 25a-H), 2.32 – 2.39 (m, 4 H, 23i-H, 23a-H, 26i-H, 26a-H), 2.42 (d, 2 H, 24i-H, 25i-H), 4.03 (s, 4 H, 5-H, 11-H, 16-H, 22-H), 4.37 (s, 4 H, 7-H, 9-H, 18-H, 20-H), 6.81 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 13-H, 14-H), 7.04 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 12-H, 15-H), 7.13 (s, 4 H, 6-H, 10-H, 17-H, 21-H).

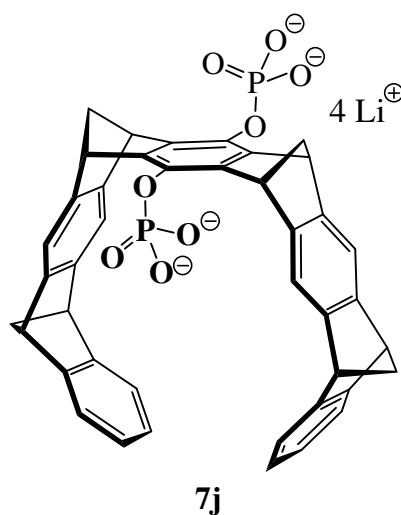
<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  [ppm] = 48.40 (d, C-7, C-9, C-18, C-20), 51.07 (d, C-5, C-11, C-16, C-22), 67.69, 67.98 (2 t, C-23, C-24, C-25, C-26), 116.40 (d, C-6, C-10, C-17, C-21), 120.83 (d, C-1, C-4, C-12, C-15), 124.69 (d, C-2, C-3, C-13, C-14), 136.66 (m\*, C-8, C-19), 142.09 (m\*, C-7a, C-8a, C-18a, C-19a), 147.37, 147.68 (2 s, C-5a, C-6a, C-9a, C-10a, C-16a, C-17a, C-20a, C-21a), 150.84 (s, C-4a, C-11a, C-15a, C-22a).

\* Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

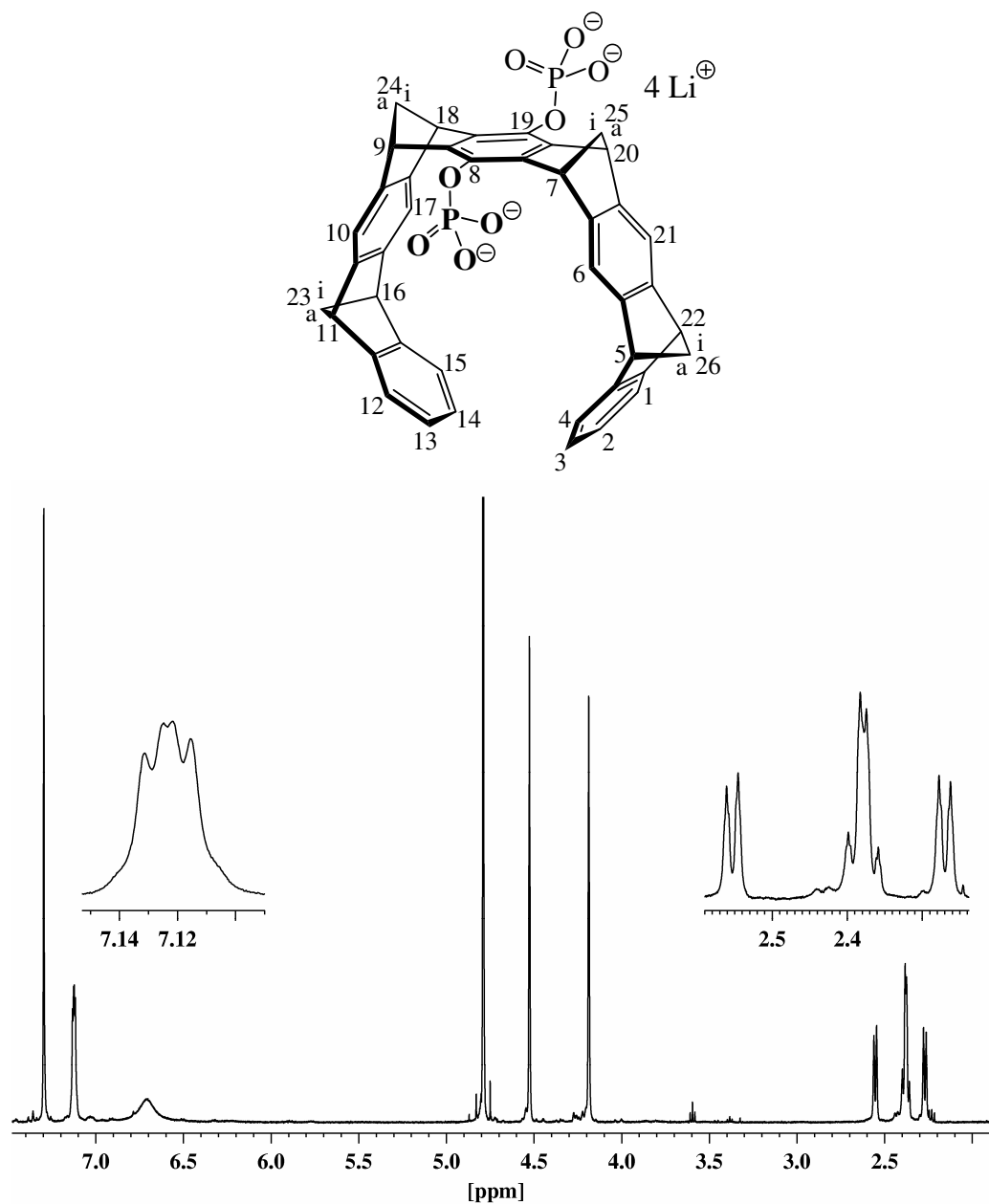
$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = - 4.61 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2973 (C-H), 2936 (C-H), 2864 (C-H), 1465 (C-H), 1276 (P=O), 1178 (P-O).

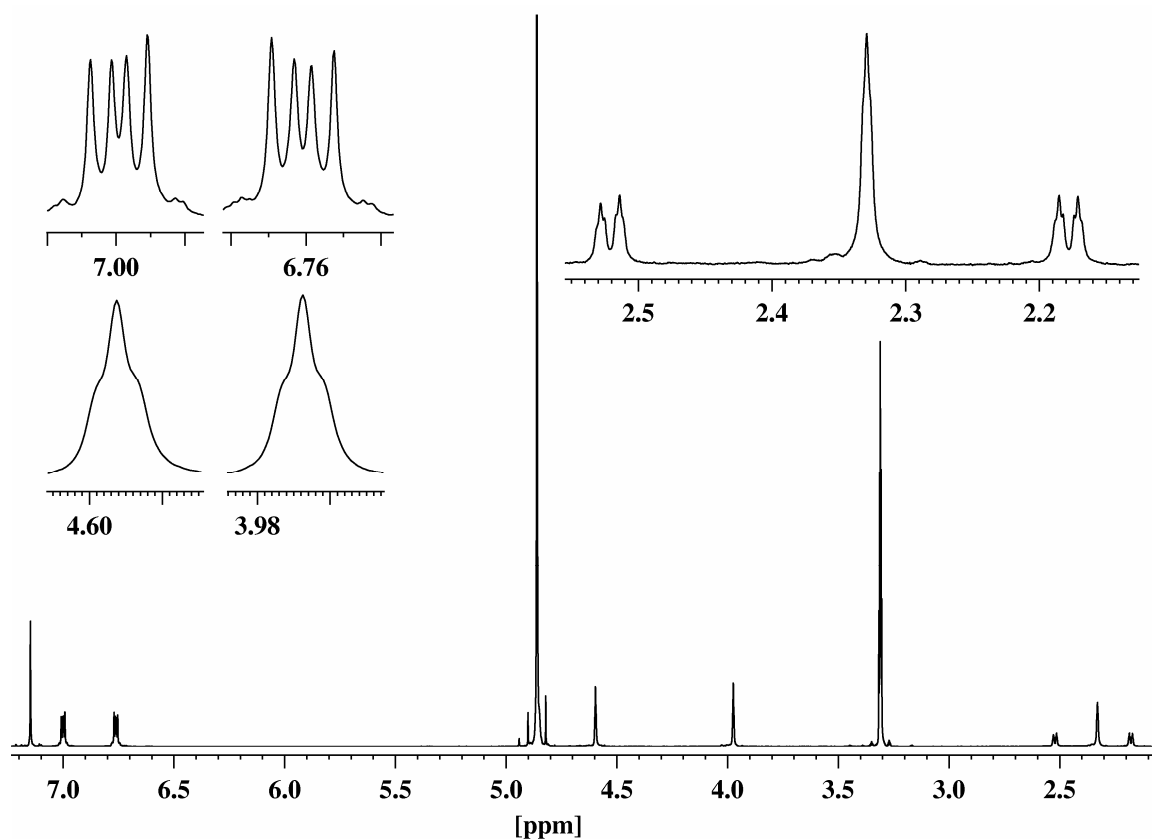
Synthese von Lithium-(5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,18 $\alpha$ ,20 $\alpha$ ,22 $\alpha$ )-5,7,9,11,16,18,20,22-octahydro-5,22:7,20:9,18:11,16-tetramethanononacen-8,19-bisphosphat (**7j**)



Die Synthese von **7j** erfolgt analog zur Synthese von **9i**. Es werden 47 mg (0.06 mmol, die Ermittlung der Stoffmenge erfolgte unter Berücksichtigung des synthesebedingten Methanolgehaltes der Phosphatpinzette **7h**) **7h** mit 10.6 mg (0.25 mmol) Lithiumhydroxidmonohydrat umgesetzt. Es werden 48 mg des Produktes als beige farbener Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten. Zersetzung > 200 °C.



$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.27 (dt, 2 H,  $^2J(24\text{a-H}, 24\text{i-H}) = 7.8$  Hz, 24a-H, 25a-H), 2.35 – 2.41 (m, 4 H, 23i-H, 23a-H, 26i-H, 26a-H), 2.55 (dt, 2 H, 24i-H, 25i-H), 4.19 (t, 4 H, 5-H, 11-H, 16-H, 22-H), 4.53 (t, 4 H, 7-H, 9-H, 18-H, 20-H), 6.71 (s(br), 4 H, 2-H, 3-H, 13-H, 14-H), 7.12 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 12-H, 15-H), 7.30 (s, 4 H, 6-H, 10-H, 17-H, 21-H).



$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.18 (dt, 2 H,  $^2J(24\text{a-H}, 24\text{i-H}) = 7.1$  Hz,  $^3J(24\text{a-H}, 9\text{-H}) = 1.5$  Hz, 24a-H, 25a-H), 2.28 – 2.39 (m, 4 H, 23i-H, 23a-H, 26i-H, 26a-H), 2.52 (dt, 2 H, 24i-H, 25i-H), 3.97 (t, 4 H, 5-H, 11-H, 16-H, 22-H), 4.60 (t, 4 H, 7-H, 9-H, 18-H, 20-H), 6.76 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 13-H, 14-H), 7.00 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 12-H, 15-H), 7.15 (s, 4 H, 6-H, 10-H, 17-H, 21-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 48.22 (d, C-7, C-9, C-18, C-20), 50.76 (d, C-5, C-11, C-16, C-22), 68.13, 68.79 (2 t, C-23, C-24, C-25, C-26), 116.45 (d, C-6, C-10, C-17, C-21), 120.04 (d, C-1, C-4, C-12, C-15), 121.33 (d, C-2, C-3, C-13, C-14), 138.34 (m\*, C-8, C-19), 141.63 (s, C-7a, C-8a, C-18a, C-19a), 147.75, 148.88 (2 s, C-5a, C-6a, C-9a, C-10a, C-16a, C-17a, C-20a, C-21a), 151.04 (s, C-4a, C-11a, C-15a, C-22a).

\* Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 49.82 (d, C-7, C-9, C-18, C-20), 52.54 (d, C-5, C-11, C-16, C-22), 69.01 (t, C-23, C-26), 69.39 (t, C-24, C-25), 117.40 (d, C-6, C-10, C-17, C-21), 122.04 (d, C-1, C-4, C-12, C-15), 125.94 (d, C-2, C-3, C-13, C-14), 139.93 (m\*, C-8, C-

19), 142.58 (s, C-7a, C-8a, C-18a, C-19a), 148.02 (s, C-5a, C-10a, C-16a, C-21a), 150.63 (s, C-6a, C-9a, C-17a, C-20a), 152.47 (s, C-4a, C-11a, C-15a, C-22a).

\* Aufspaltung höherer Ordnung durch Kopplung mit  $^{31}\text{P}$

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.99 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Li}^+)_2$ ) .

$^{31}\text{P}$ -NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.49 (s,  $\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Li}^+)_2$ ) .

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065 (C-H), 2975 (C-H), 2938 (C-H), 2865 (C-H), 1467 (C-H), 1281 (P=O).

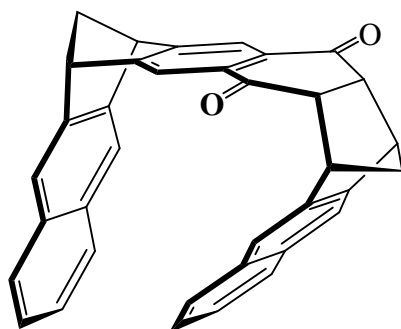
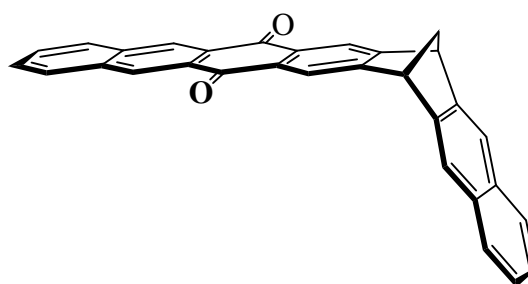
UV/Vis ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\lg \varepsilon$ ) = 208 (4.81), 284 (4.02).

MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 362  $[\text{M} - 4 \text{ Li} + 2 \text{ H}]^{2-}$ .

HR-MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z$  = 362.071 gefunden; 362.071 berechnet für  $(\text{C}_{42}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{P}_2)/2$ .

#### 4.2.6 Synthese von molekularen Klammern mit zentraler Naphthalin- "Spacereinheit"

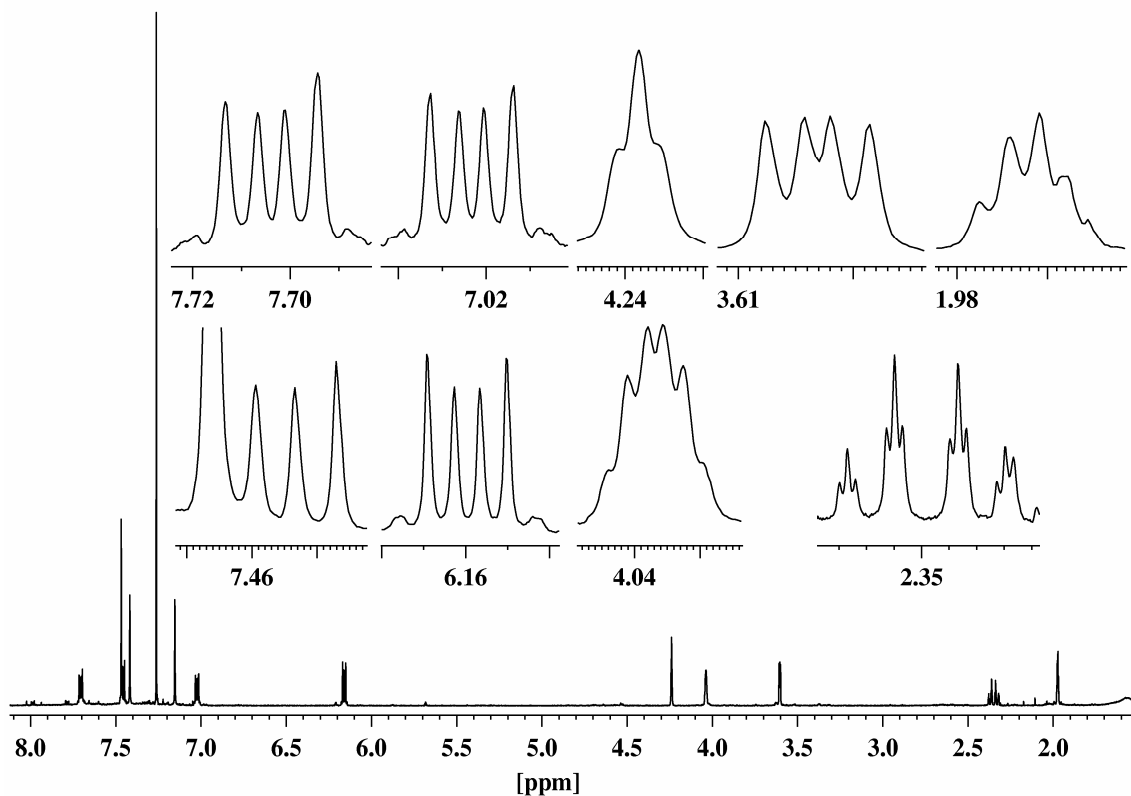
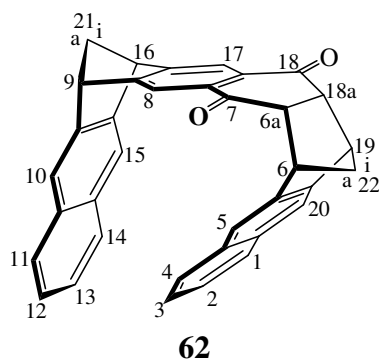
Synthese von (6 $\alpha$ ,6 $\alpha\beta$ ,9 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,18 $\alpha\beta$ ,19 $\alpha$ )-6,6a,9,16,18a,19-Hexahydro-6,19:9,16-dimethano-octacen-7,18-dion (**62**) und (6 $\alpha$ , 17 $\alpha$ )-6,17-Dihydro-6,17-methanoheptacen-8,15-dion (**107**)

**62****107**

1 g (3.47 mmol) 1, 4, 4a, 7, 10, 12a-Hexahydro-1,4:7,10-dimethanonaphthacen-5,12-dion (**58**), 9 g (21.55 mmol)  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-*o*-xylol (**25**) und 4.5 g (45.02 mmol) Calciumcarbonat werden unter Argonatmosphäre in 70 mL wasserfreiem DMF suspendiert und bei Raumtemperatur unter starkem Rühren portionsweise 20.8 g (138.76 mmol) Natriumiodid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei 55 °C gerührt, wobei ein Druck von 80 mbar eingehalten wird. Die noch heiße Reaktionsmischung wird auf 600 mL Eiswasser gegossen. Durch Zugabe von 10 mL einer gesättigten NaHSO<sub>3</sub>-Lösung werden die bei der Reaktion als Nebenprodukte entstandenen Halogenverbindungen umgesetzt. Die Mischung wird in einen Scheidetrichter überführt und dreimal mit je 150 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 mL einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dreimal mit 300 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wird ein dunkles Öl erhalten (1.6 g). Dieses Rohprodukt wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und einer säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel mit dem Lösungsmittelgemisch Cyclohexan/Ethylacetat (3:1, V:V) als Elutionsmittel unterzogen. Es werden 220 mg (0.45 mmol, 13%) **62** als cremefarbener Feststoff erhalten. Zur Gewinnung von Verbindung **107** wird das im oberen Teil der Säule befindliche gelb gefärbte Säulenmaterial abgetragen und in Chloroform aufgenommen. Die Suspension wird 30 min gerührt, über eine G4-Glasfilterfritte filtriert und



das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Auf diese Weise werden 50 mg (0.12 mmol, 3%) **107** als gelber Feststoff erhalten, Smp. > 300 °C.

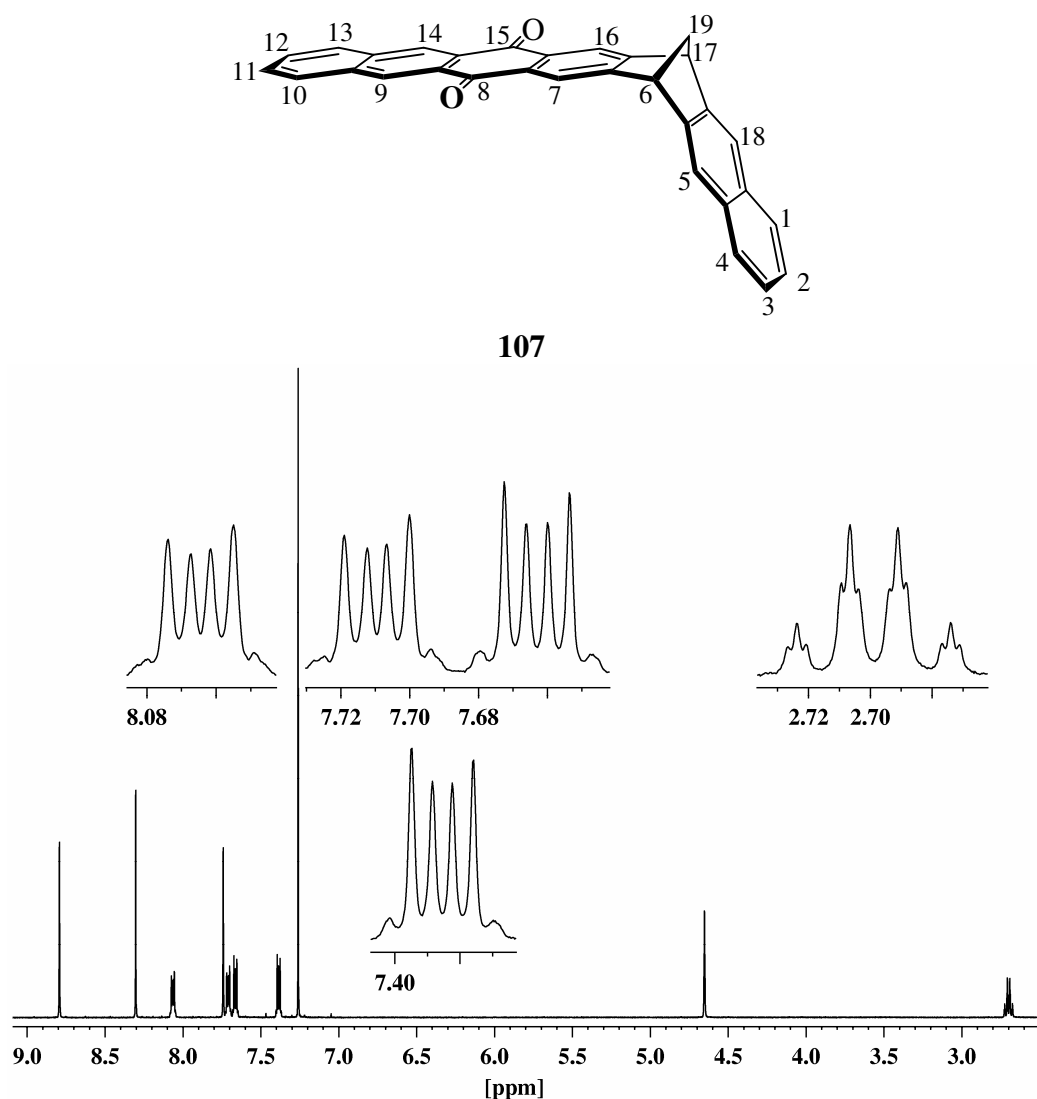


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.95 – 2.00 (m, 2 H, 22i-H, 22a-H), 2.33 (dt, 1 H,  $^2J$  (21i-H, 21a-H) = 7.3 Hz, 21i-H), 2.37 (dt, 1 H, 21a-H), 3.60 (dd, 2 H, 6a-H, 18a-H), 4.04 (m, 2 H, 6-H, 19-H), 4.24 (t, 2 H, 9-H, 16-H), 6.16 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 7.02 (m, 2 H, 1-H, 4-H), 7.15 (s, 2 H, 5-H, 20-H), 7.42 (m, 2 H, 10-H, 15-H), 7.46 (m, 2 H, 12-H, 13-H), 7.47 (s, 2 H, 8-H, 17-H), 7.70 (m, 2 H, 11-H, 14-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 47.88 (t, C-22), 50.21 (d, C-6, C-19), 50.63 (d, C-9, C-16), 50.73 (d, C-6a, C-18a), 64.33 (t, C-21), 118.25 (d, C-8, C-17), 120.16 (d, C-10, C-15), 121.15 (d, C-5, C-20), 124.91 (d, C-2, C-3), 125.66 (d, C-12, C-13), 126.67 (d, C-1, C-4), 128.07 (d, C-11, C-14), 132.06 (s, C-4a, C-20a), 132.75 (s, C-10a, C-14a), 133.69 (s, C-7a, C-17a), 140.80 (s, C-5a, C-19a), 144.61 (s, C-9a, C-15a), 155.81 (s, C-8a, C-16a), 197.88 (s, C-7, C-18).

MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , positiver Ionenmodus):  $m/z$  = 489  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 511  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

HR-MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , positiver Ionenmodus):  $m/z$  = 489.188 gefunden; 489.185 berechnet für  $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{H}$ .



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.68 (dt, 1 H,  $^2J(19\text{i-H}, 19\text{a-H}) = 8.6$  Hz,  $^3J(19\text{a-H}, 6\text{-H}) = 1.4$  Hz, 19a-H), 2.71 (dt, 1 H,  $^3J(19\text{i-H}, 6\text{-H}) = 1.4$  Hz, 19i-H), 4.65 (t, 2 H, 6-H, 17-H), 7.39 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 7.66 (m, 2 H, 11-H, 12-H), 7.71 (m, 2 H, 1-H, 4-H), 7.74 (s, 2 H, 5-H, 18-H), 8.06 (m, 2 H, 10-H, 13-H), 8.30 (s, 2 H, 7-H, 16-H), 8.79 (s, 2 H, 9-H, 14-H).

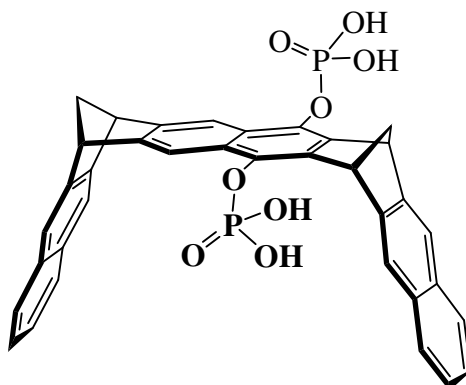
$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 51.12 (d, C-6, C-17), 54.13 (t, C-19), 120.28 (d, C-7, C-16), 120.77 (d, C-5, C-18), 125.93 (d, C-2, C-3), 127.95 (d, C-1, C-4), 129.47, 129.51 (2 d, C-9, C-11, C-12, C-14), 129.91 (s, C-9a, C-13a), 130.22 (d, C-10, C-13), 132.51 (s, C-4a, C-18a), 133.55 (s, C-7a, C-15a), 135.24 (s, C-8a, C-14a), 145.20 (s, C-5a, C-17a), 156.63 (s, C-6a, C-16a), 183.19 (s, C-8, C-15).

HR-MS (EI, 70 eV  $\text{CHCl}_3$ , positiver Ionenmodus):  $m/z = 422.130$   $[\text{M}]^+$  gefunden; 422.131 berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{18}\text{O}_2$

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3052 (C-H), 2999 (C-H), 2955 (C-H), 2922 (C-H), 2851 (C-H), 1668 (C=O), 1453 (C-H).

UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\lg \varepsilon$ ) = 215 (3.52), 245 (3.77), 295 (3.89), 393 (3.03).

Versuch zur Darstellung von (6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,19 $\alpha$ )-6,9,16,19-Tetrahydro-6,19:9,16-dimethanooctacen-7,18-bisdihydrogenphosphat (**10h**)

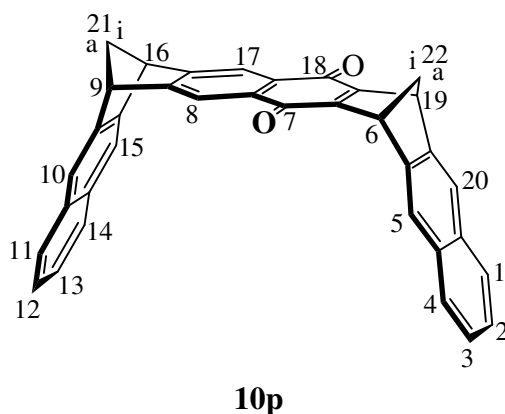


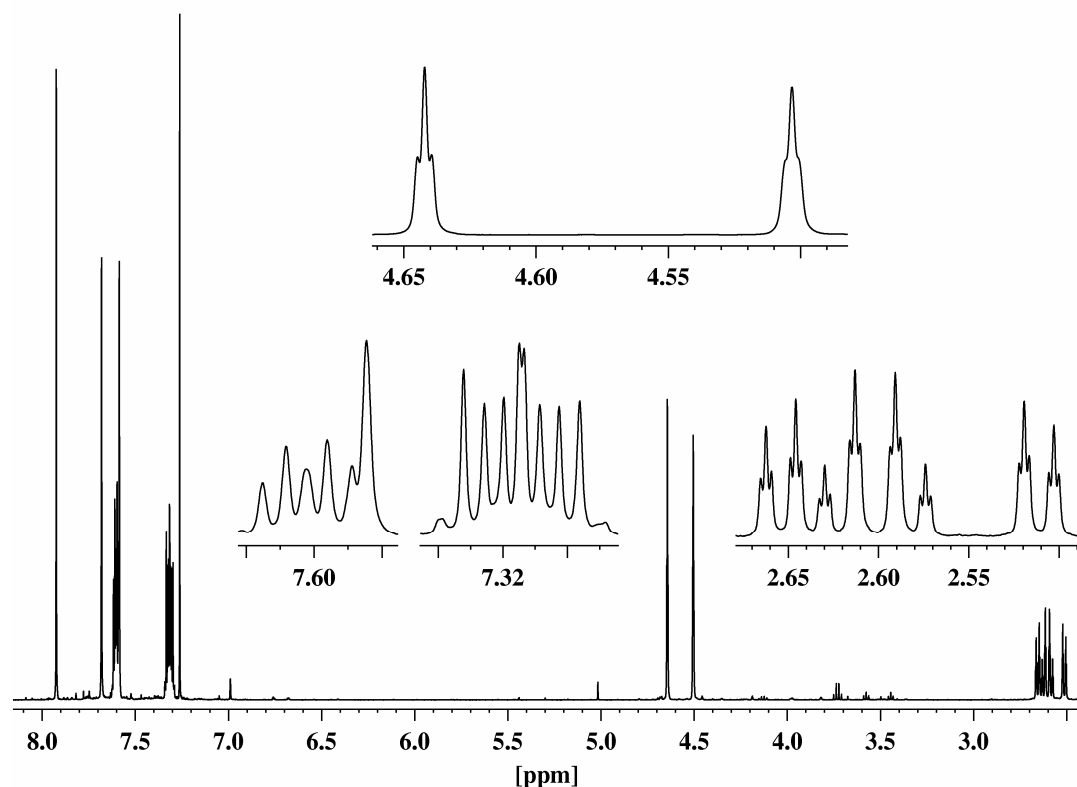
**10h**

Zu der auf 0 °C gekühlten Lösung von 50 mg (0.10 mmol) des Diketons **62** in 8 mL wasserfreiem THF werden unter Argonatmosphäre in der Reihenfolge 0.028 mL (0.31 mmol)

$\text{POCl}_3$  und 0.056 mL (0.32 mmol) Diisopropylethylamin unter Rühren zugegeben. Nach 1.5 h lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufwärmen und weitere 4 h rühren. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 50 °C erhitzt und über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die klare Reaktionsmischung mit 10 mL Wasser versetzt, wobei ein flockiger, schwarzer Feststoff ausfällt. Die Reaktionsmischung wird 3d bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Dichlormethan versetzt und 10 min gerührt. Das Phasengemisch wird in einen Scheidetrichter überführt und getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das zurückbleibende schwarze Öl wird in wenig Chloroform aufgenommen und einer säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel mit Chloroform als Elutionsmittel unterzogen. Die erste gelbe Fraktion wird im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es werden 30 mg (0.06 mmol, 60%) des Chinons **10p** als gelber Feststoff erhalten, Smp. 259 °C.

(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,19 $\alpha$ )-6,9,16,19-Tetrahydro-6,19:9,16-dimethano-octacen-7,18-dion (**10p**)





$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.51 (dt, 1 H,  $^2J(22\text{a-H}, 22\text{i-H}) = 8.2$  Hz,  $^3J(22\text{a-H}, 6\text{-H}) = 1.4$  Hz, 22a-H), 2.58 (dt, 1 H,  $^2J(21\text{a-H}, 21\text{i-H}) = 8.4$  Hz,  $^3J(21\text{a-H}, 9\text{-H}) = 1.4$  Hz, 21a-H), 2.62 (dt, 1 H,  $^3J(21\text{i-H}, 9\text{-H}) = 1.5$  Hz, 21i-H), 2.65 (dt, 1 H,  $^3J(22\text{i-H}, 6\text{-H}) = 1.5$  Hz, 22i-H), 4.50 (t, 2 H, 9-H, 16-H), 4.64 (t, 2 H, 6-H, 19-H), 7.31, 7.32 (2 m, 4 H, 2-H, 3-H, 12-H, 13-H), 7.58 (s, 2 H, 10-H, 15-H), 7.60, 7.61 (2 m, 4 H, 1-H, 4-H, 11-H, 14-H), 7.68 (s, 2 H, 5-H, 20-H), 7.92 (s, 2 H, 8-H, 17-H).

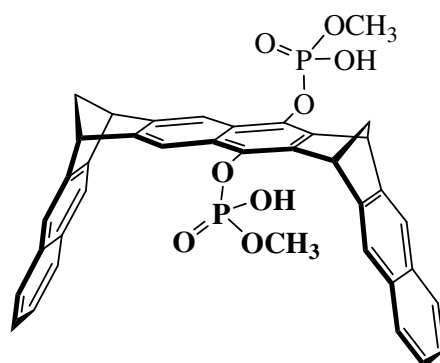
$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 48.09 (d, C-6, C-19), 50.99 (d, C-9, C-16), 64.24 (t, C-21), 65.13 (t, C-22), 119.33 (d, C-8, C-17), 120.54 (d, C-10, C-15), 121.74 (d, C-5, C-20), 125.72, 125.95 (2 d, C-2, C-3, C-12, C-13), 127.80, 127.87 (2 d, C-1, C-4, C-11, C-14), 131.40 (s, C-7a, C-17a), 132.18 (s, C-4a, C-20a), 132.38 (s, C-10a, C-14a), 143.98 (s, C-5a, C-19a), 145.13 (s, C-9a, C-15a), 155.92 (s, C-8a, C-16a), 159.08 (s, C-6a, C-18a), 182.10 (s, C-7, C-18).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3053 (C-H), 2925 (C-H), 2854 (C-H), 1656 (C=O), 1601 (C=C).

UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\lg \epsilon$ ) = 215 (4.15), 247 (4.51), 270 (4.59), 355 (3.59).

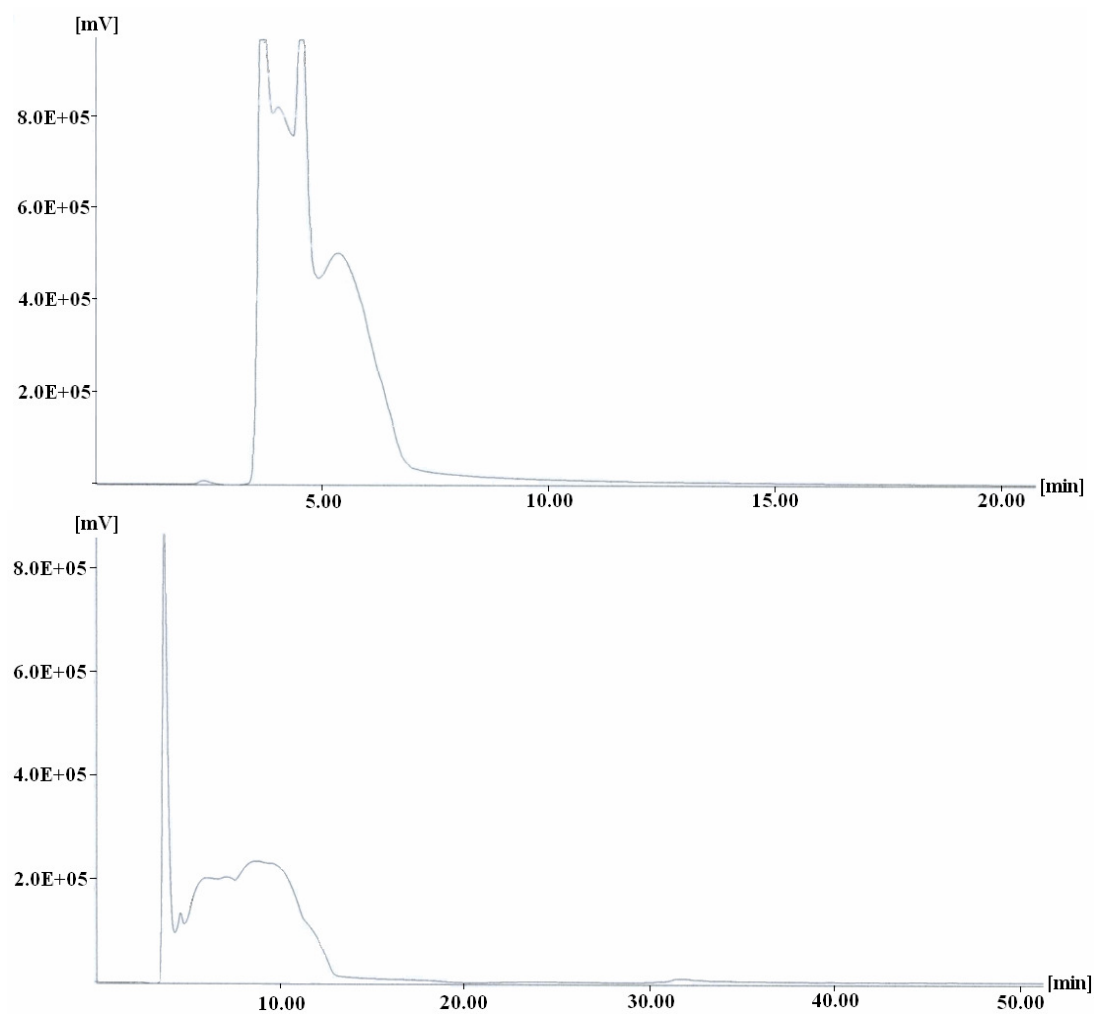
MS (EI, 70 eV  $\text{CHCl}_3$ , positiver Ionenmodus):  $m/z = 486 [\text{M}]^+$

Versuch zur Darstellung von (6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,19 $\alpha$ )-6,9,16,19-Tetrahydro-6,19:9,16-dimethanooctacen-7,18-bismethylphosphat (**10q**)



**10q**

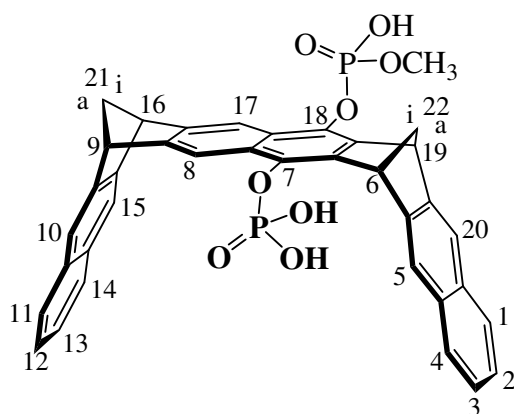
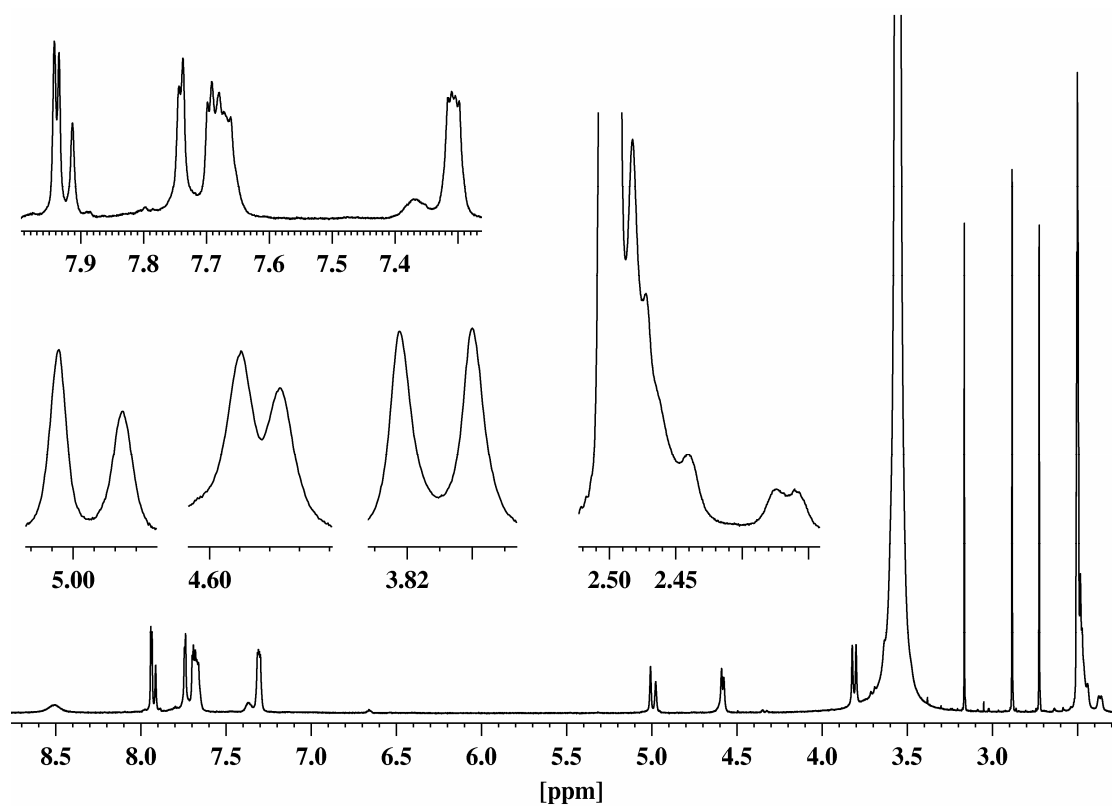
280 mg (0.55 mmol) des Bisdienophils **50** werden unter Argon in 25 mL DMF gelöst und unter starkem Rühren portionsweise eine Mischung aus 1.84 g (4.40 mmol)  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabrom-*o*-xylol (**25**), 4.15 g (27.69 mmol) Natriumiodid und 0.92 g (9.20 mmol) Calciumcarbonat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 55 °C erwärmt und 5 h unter vermindertem Druck (80 mbar) gerührt. Zur noch heißen, rotbraunen Reaktionsmischung werden 150 mL Eiswasser, 50 mL Dichlormethan und bis zur Entfärbung NaHSO<sub>3</sub>-Lösung gegeben. Außerdem werden 20 mL einer 10%igen Natronlauge zugegeben und 30 min gerührt. Das Phasengemisch wird durch Filtration über eine G3-Glasfilterfritte von den Calciumsalzen befreit und im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert und anschließend durch Zugabe von 15%iger Salzsäure angesäuert. Der hierbei ausfallende Feststoff wird über eine G3-Glasfilterfritte abfiltriert und im Luftstrom getrocknet. Der gelbe Feststoff wird in 50 mL Methanol aufgenommen, die Suspension 10 min im Ultraschallbad behandelt und anschließend bei 50 °C 30 min gerührt. Nach dem Abkühlen der Suspension auf Raumtemperatur wird abfiltriert, das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und im Ölpumpenvakuum bei 60 °C getrocknet. Es werden 186 mg des Rohproduktes von **10r** als blass gelber Feststoff erhalten.



**Abbildung 4.2** Vergleich der HPLC-Analysen der Verbindung **10r**, die in verschiedenen Lösungsmittelmischungen durchgeführt wurden (Säule: RP-18, UV-Detektion: 254 nm)

*oben:* CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O: V:V = 1:1

*unten:* CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O: V:V = 2:3.

**10r**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO): keine Zuordnung der Signale möglich

MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z = 669 [\text{M} - \text{CH}_3 - \text{H} + \text{Na}]^-$ ,  $683 [\text{M} - 2 \text{H} + \text{Na}]^-$ ,  $693 [\text{M} - \text{H} + \text{CH}_3\text{OH}]^-$ .

HR-MS (ESI,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , negativer Ionenmodus):  $m/z = 683.104$  gefunden;  $683.101$  berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{26}\text{NaO}_8\text{P}_2$ .



### 4.3 Bestimmung der Assoziationskonstanten ( $K_a$ )

Zur Bestimmung der Assoziationskonstanten wurden an einem Bruker DRX 500  $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsen sowohl mit konstanter Gastkonzentration als auch als Verdünnungstitration durchgeführt. Zu der in 2.7.1 beschriebenen Auswertung der experimentellen Daten wurden die Programme Table Curve 2D und HOSTEST und zur graphischen Darstellung Sigmaplot 9.0 verwendet. Außerdem wurden Fluoreszenzmessungen an einem FP-6500-Spektrofluorometer der Firma Jasco durchgeführt. Sowohl die Datenanalyse als auch die graphische Darstellung der experimentellen Daten wurde wie in 2.7.2 beschrieben mit dem Programm Sigmaplot 9.0 durchgeführt.

In den nachfolgenden Tabellen werden folgende Abkürzungen verwendet:

$M_R$ bzw. $M_S$	Molekülmasse des Rezeptors bzw. des Substrates
$m_R$ bzw. $m_S$	eingewogene Masse des Rezeptors bzw. des Substrates
$V_0$	Volumen der Stammlösung
$V_{0,R}$ bzw. $V_{0,S}$	Volumen der Stammlösung des Rezeptors bzw. des Substrates
$V$	Volumen der Titrationslösung
$[S]_0$ bzw. $[R]_0$	Gesamtkonzentration des Rezeptors bzw. des Substrates
$T$	Messtemperatur
$\delta_0$	chemische Verschiebung des freien Substrates
$\delta_{\text{obs}}$	beobachtete chemische Verschiebung
$\delta_c$	chemische Verschiebung des 1:1-Komplexes
$\Delta\delta_{\text{obs}} = \delta_0 - \delta_{\text{obs}}$	beobachtete Komplex-induzierte Hochfeldverschiebung
$\Delta\delta_{\text{calc}}$	berechnete Komplex-induzierte Hochfeldverschiebung
$\Delta\delta_{\text{max}}$	berechnete maximale Komplex-induzierte Hochfeldverschiebung
$K_a$	Assoziationskonstante
n. d.	nicht detektierbar

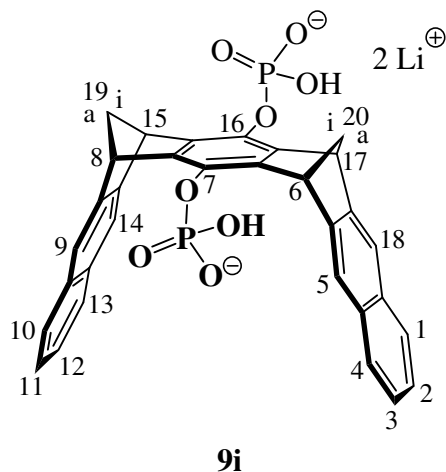
## Darstellung des für die $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsen verwendeten Phosphatpuffers

100.7 mg (0.74 mmol)  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und 20.7 mg (0.52 mmol)  $\text{NaOH}$  werden in 10 mL  $\text{D}_2\text{O}$  gelöst und der pH-Wert überprüft. Durch sukzessive Zugabe von weiterem  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  wird der gewünschte pH-Wert von 7.2 eingestellt.

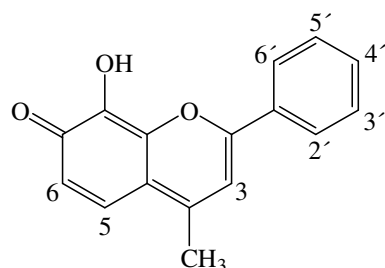
### 4.3.1 $^1\text{H}$ -NMR-Titrationsen mit konstanter Substratkonzentration

Zur Durchführung einer  $^1\text{H}$ -NMR-Titration mit konstanter Substratkonzentration wird eine definierte Menge  $m_R$  an Rezeptor in ein NMR-Röhrchen eingewogen und in einem definiertem Volumen der Substratlösung mit der Konzentration  $[\text{S}]_0$  gelöst. Die Konzentration der Substratlösung ist so zu wählen, dass zu Beginn der Titration der Rezeptor in 2 - 3 molarem Überschuss zum Substrat vorliegt. Durch Zugabe definierter Volumina der Substratlösung wird die Rezeptorkonzentration vermindert und nach jedem Titrationsschritt ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgenommen.

#### 4.3.1.1 Titrationsen mit dem Rezeptor 9i

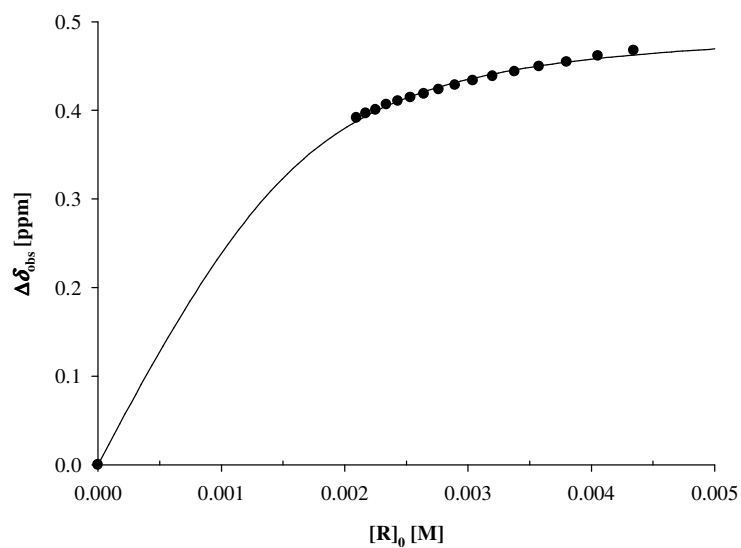


Rezeptor	<b>9i</b>	$M_R$ [g/mol]	610.11
Lösungsmittel	CD <sub>3</sub> OD	$M_S$ [g/mol]	292.56
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.85
Substrat	<b>85q</b>	$m_{S(85)}$ [mg]	1.47



$\delta_0$ (2'-H, 6'-H) [ppm] = 8.505	$V_0$ [mL]	3
$\delta_0$ (3'-H, 5'-H) [ppm] = 7.750	$[S]_0$ [mM]	1.64
$\delta_0$ (4'-H) [ppm] = 7.841		
$\delta_0$ (3-H) [ppm] = 8.396		
$\delta_0$ (5-H) [ppm] = 7.976		
$\delta_0$ (6-H) [ppm] = 7.491		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{obs}$ (2'-H, 6'-H)	$\Delta\delta_{obs}$	$\Delta\delta_{calc}$
0.70	4.34	8.037	0.467	0.462
0.75	4.05	8.043	0.461	0.458
0.80	3.80	8.050	0.454	0.454
0.85	3.58	8.055	0.449	0.450
0.90	3.38	8.061	0.443	0.446
0.95	3.20	8.066	0.438	0.441
1.00	3.04	8.071	0.433	0.436
1.05	2.90	8.076	0.428	0.431
1.10	2.76	8.081	0.423	0.426
1.15	2.64	8.086	0.418	0.421
1.20	2.53	8.090	0.414	0.416
1.25	2.43	8.094	0.410	0.410
1.30	2.34	8.098	0.406	0.405
1.35	2.25	8.104	0.400	0.399
1.40	2.17	8.108	0.396	0.393
1.45	2.10	8.113	0.391	0.388



$$K_a [M^{-1}] \approx 20000$$

$$\Delta\delta_{max} (2'-H, 6'-H) [ppm] = 0.50$$

$$\Delta\delta_{max} (3'-H, 5'-H) [ppm] = 0.05$$

$$\Delta\delta_{max} (4'-H) [ppm] = 0.12$$

$$\Delta\delta_{max} (3-H) [ppm] = 1.55$$

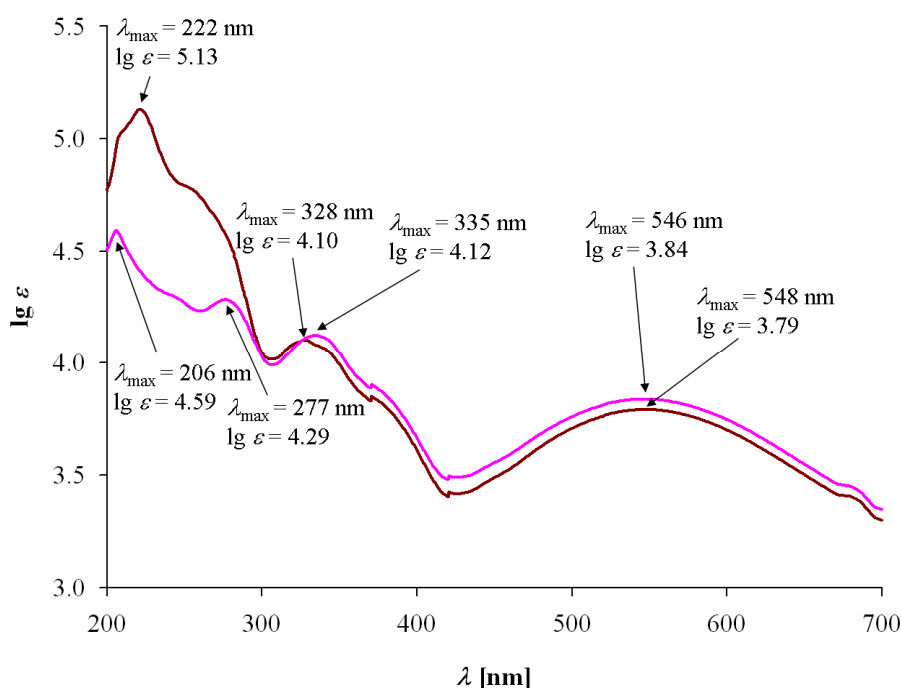
$$\Delta\delta_{max} (5-H) [ppm] = 1.84$$

$$\Delta\delta_{max} (6-H) [ppm] = 1.51$$

**85q@9i:**  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.37 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.72 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.84 (t, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 5.98 (s(br), 1 H, **85q**, 6-H), 6.14 (s(br), 1 H, **85q**, 5-H), 6.74 (s(br), 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 6.84 (s(br), 1 H, **85q**, 3-H), 7.04 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.33 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.70 (dd, 2 H, **85q**, 3'-H, 5'-H), 7.72 (t, 1 H, **85q**, 4'-H), 8.00 (d, 2 H, **85q**, 2'-H, 6'-H), n. d. (**85q**,  $\text{CH}_3$ ).

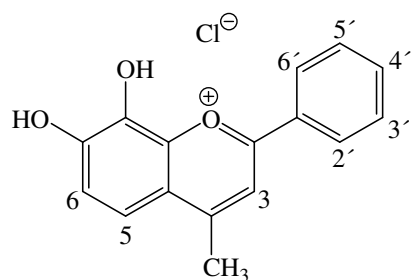


**Abbildung 4.3** links: Photo einer Lösung des Flavilyumsalzes **85** in Methanol ( $[\mathbf{85}]_0 = 20.9 \mu\text{M}$ ); rechts: Photo einer Lösung einer Mischung des Flavilyumsalzes **85** ( $[\mathbf{85}]_0 = 20.9 \mu\text{M}$ ) und der Phosphatklammer **9i** ( $[\mathbf{9i}]_0 = 26.8 \mu\text{M}$ ) in Methanol.



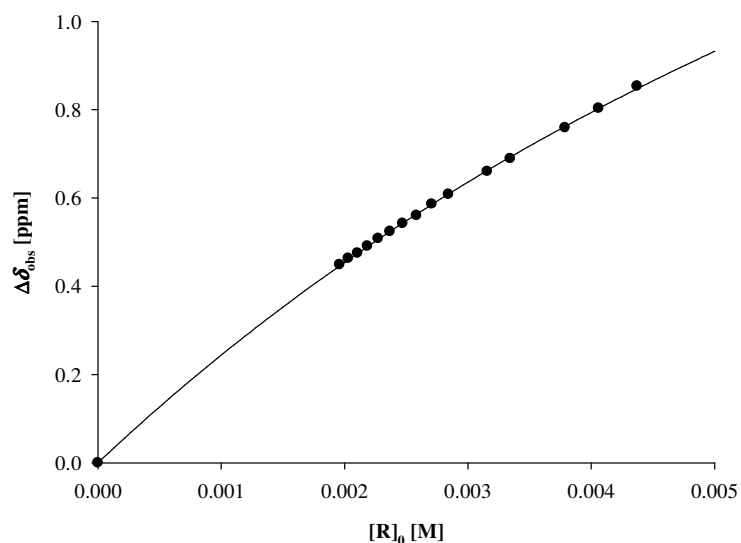
**Abbildung 4.4** Vergleich zwischen dem UV-Vis-Spektrum des reinen Flavilyumsalzes **85** (pinkfarbene Linie,  $[\mathbf{85}]_0 = 20.7 \mu\text{M}$ ) und dem UV-Vis-Spektrum einer Mischung des Flavilyumsalzes **85** und der Phosphatklammer **9i** (braune Linie,  $[\mathbf{85}]_0 = 20.7 \mu\text{M}$  und  $[\mathbf{9i}]_0 = 26.8 \mu\text{M}$ ) in Methanol.

Rezeptor	<b>9h</b>	$M_R$ [g/mol]	610.11
Lösungsmittel	CD <sub>3</sub> OD + 3 $\mu$ L DCl (36% in D <sub>2</sub> O)	$M_S$ [g/mol]	292.56
$T$ [°C]	25	$m_{R(9i)}$ [mg]	1.73
Substrat	7,8-Dihydroxy-4-methylflavyliumchlorid ( <b>85</b> )	$m_S$ [mg]	1.14



$\delta_0$ (2'-H, 6'-H) [ppm] = 8.529	$V_0$ [mL]	2
$\delta_0$ (3'-H, 5'-H) [ppm] = 7.760	$[S]_0$ [mM]	1.91
$\delta_0$ (4'-H) [ppm] = 7.857		
$\delta_0$ (3-H) [ppm] = 8.479		
$\delta_0$ (5-H) [ppm] = 7.998		
$\delta_0$ (6-H) [ppm] = 7.536		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (3-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	4.74	-	-	-
0.65	4.37	7.626	0.853	0.848
0.70	4.06	7.676	0.803	0.803
0.75	3.79	7.720	0.759	0.762
0.80	3.55	-	-	-
0.85	3.34	7.790	0.689	0.693
0.90	3.16	7.819	0.660	0.662
0.95	2.99	-	-	-
1.00	2.84	7.871	0.608	0.609
1.05	2.71	7.893	0.586	0.585
1.10	2.58	7.919	0.560	0.563
1.15	2.47	7.937	0.542	0.543
1.20	2.37	7.955	0.524	0.524
1.25	2.27	7.971	0.508	0.506
1.30	2.19	7.988	0.491	0.490
1.35	2.11	8.004	0.475	0.474



$$K_a [M^{-1}] = 98 \pm 24$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-\text{H}, 6'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.78$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-\text{H}, 5'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.01$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.04$$

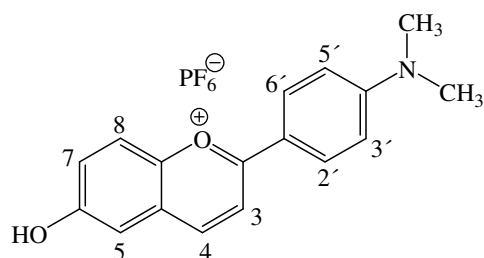
$$\Delta\delta_{\text{max}} (3-\text{H}) [\text{ppm}] = 2.79$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5-\text{H}) [\text{ppm}] = 1.86$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (6-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.91$$

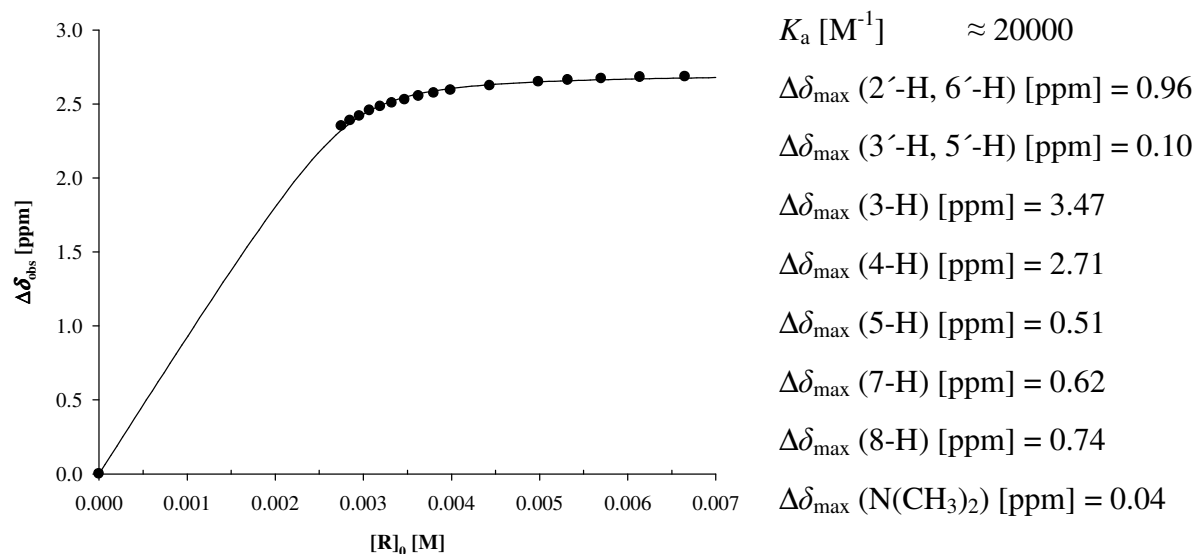
**85@9h:**  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 25 °C):  $\delta_{\text{c}}$  [ppm] = 2.49 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.75 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.80 (t, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 5.69 (s(br), 1 H, **85**, 3-H), 6.14 (s(br), 1 H, **85**, 5-H), 6.62 (s(br), 1 H, **85**, 6-H), 6.63 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 6.89 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.24 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.75 (s(br), 2 H, **85**, 2'-H, 6'-H), 7.76 (s(br), 2 H, **85**, 3'-H, 5'-H), 7.81 (s(br), 1 H, **85**, 4'-H), n. d. (**85**,  $\text{CH}_3$ ).

Rezeptor	<b>9i</b>	$M_{\text{R}}$ [g/mol]	610.11
Lösungsmittel	$\text{CD}_3\text{OD}$	$M_{\text{S}}$ [g/mol]	420.09
$T$ [°C]	25	$m_{\text{R}}$ [mg]	2.43
Substrat	4'-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-6-hydroxyflavyliumhexafluorophosphat ( <b>86</b> )	$m_{\text{S}}$ [mg]	3.67

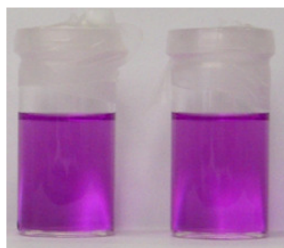


$\delta_0$ (2'-H, 6'-H) [ppm] = 8.319	$V_0$ [mL]	3
$\delta_0$ (3'-H, 5'-H) [ppm] = 7.037	$[\text{S}]_0$ [mM]	2.85
$\delta_0$ (3-H) [ppm] = 8.196		
$\delta_0$ (4-H) [ppm] = 8.509		
$\delta_0$ (5-H) [ppm] = 7.242		
$\delta_0$ (7-H) [ppm] = 7.457		
$\delta_0$ (8-H) [ppm] = 7.845		
$\delta_0$ ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) [ppm] = 3.310		

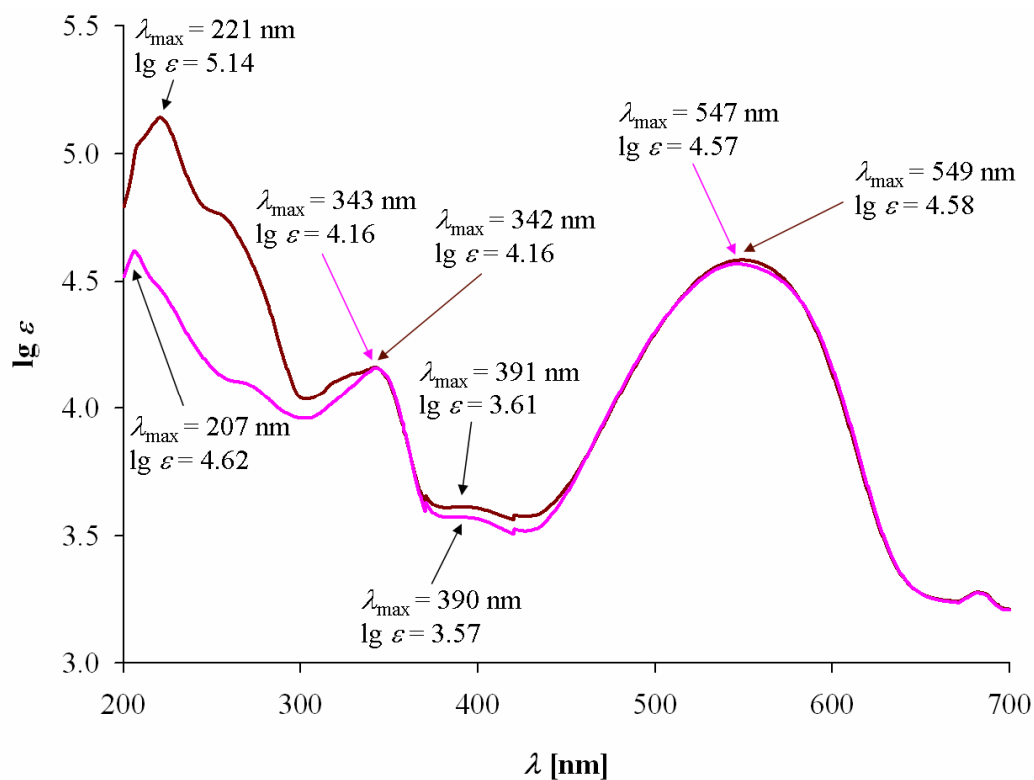
$V$ [mL]	$[\text{R}]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (4-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	6.65	5.825	2.685	2.675
0.65	6.14	5.828	2.681	2.670
0.70	5.70	5.837	2.672	2.664
0.75	5.32	5.847	2.662	2.657
0.80	4.99	5.859	2.650	2.650
0.90	4.43	5.885	2.624	2.630
1.00	3.99	5.916	2.593	2.604
1.05	3.80	5.935	2.574	2.588
1.10	3.63	5.956	2.553	2.569
1.15	3.47	5.980	2.529	2.546
1.20	3.33	6.002	2.507	2.520
1.25	3.19	6.026	2.483	2.489
1.30	3.07	6.053	2.456	2.453
1.35	2.96	6.090	2.419	2.414
1.40	2.85	6.122	2.387	2.370
1.45	2.75	6.158	2.351	2.323



**86@9i:**  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ , 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.38 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.77 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.27 (s(br), 6 H, **86**,  $N(CH_3)_2$ ), 4.73 (s(br), 1 H, **86**, 3-H), 4.89 (t, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 5.80 (s(br), 1 H, **86**, 4-H), 6.73 (s(br), 1 H, **86**, 5-H), 6.73 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 6.74 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 6.84 (s(br), 1 H, **86**, 7-H), 6.94 (d, 2 H, **86**, 3'-H, 5'-H), 7.11 (d, 1 H, **86**, 8-H), 7.13 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.36 (s(br), 2 H, **86**, 2'-H, 6'-H).



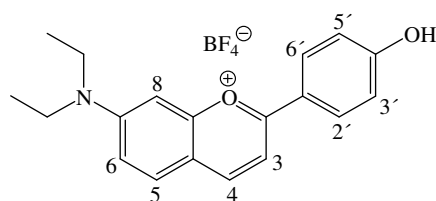
**Abbildung 4.5** links: Photo einer Lösung des Flavylumsalzes **86** in Methanol ( $[86]_0 = 19.5 \mu M$ ); rechts: Photo einer Lösung einer Mischung des Flavylumsalzes **86** ( $[86]_0 = 19.5 \mu M$ ) und der Phosphatklammer **9i** ( $[9i]_0 = 26.8 \mu M$ ) in Methanol.



**Abbildung 4.6** Vergleich zwischen dem UV-Vis-Spektrum des reinen Flavyliumsalzes **86** (pinkfarbene Linie,  $[\mathbf{86}]_0 = 19.3 \mu\text{M}$ ) und dem UV-Vis-Spektrum einer Mischung des Flavyliumsalzes **86** und der Phosphatklammer **9i** (braune Linie,  $[\mathbf{86}]_0 = 19.3 \mu\text{M}$  und  $[\mathbf{9i}]_0 = 26.8 \mu\text{M}$ ) in Methanol.



Rezeptor	<b>9i</b>	$M_R$ [g/mol]	610.11
Lösungsmittel	CD <sub>3</sub> OD	$M_S$ [g/mol]	390.16
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.31
Substrat	7-( <i>N,N</i> -diethylamino)-4'-hydroxyflavylum-tetrafluoroborat ( <b>87</b> )	$m_S$ [mg]	1.79


 $\delta_0$  (2'-H, 6'-H) [ppm] = 8.245

 $V_0$  [mL] 3

 $\delta_0$  (3'-H, 5'-H) [ppm] = 7.043

 $[S]_0$  [mM] 1.50

 $\delta_0$  (3-H) [ppm] = 7.824

 $\delta_0$  (4-H) [ppm] = 8.583

 $\delta_0$  (5-H) [ppm] = 7.906

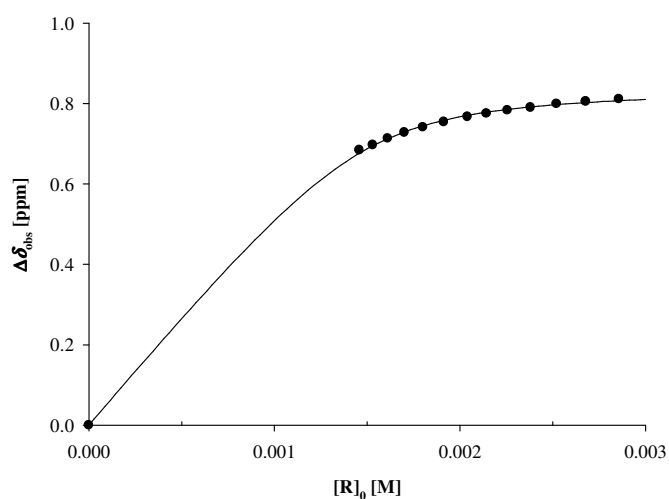
 $\delta_0$  (6-H) [ppm] = 7.419

 $\delta_0$  (8-H) [ppm] = 7.233

 $\delta_0$  (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) [ppm] = 3.755

 $\delta_0$  (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) [ppm] = 1.353

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (2'-H, 6'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.75	2.86	7.434	0.811	0.807
0.80	2.68	7.440	0.805	0.802
0.85	2.52	7.446	0.799	0.797
0.90	2.38	7.455	0.790	0.792
0.95	2.26	7.462	0.783	0.785
1.00	2.14	7.470	0.775	0.778
1.05	2.04	7.478	0.767	0.770
1.12	1.91	7.491	0.754	0.758
1.19	1.80	7.504	0.741	0.744
1.26	1.70	7.517	0.728	0.729
1.33	1.61	7.532	0.713	0.712
1.40	1.53	7.548	0.697	0.695
1.47	1.46	7.561	0.684	0.676


 $K_a$  [M<sup>-1</sup>]  $\approx 20000$ 
 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (2'-H, 6'-H) [ppm] = 0.84

 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (3'-H, 5'-H) [ppm] = 0.04

 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (3-H) [ppm] = 3.05

 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (4-H) [ppm] = 2.48

 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (5-H) [ppm] = 0.91

 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (6-H) [ppm] = 0.44

 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (8-H) [ppm] = 1.04

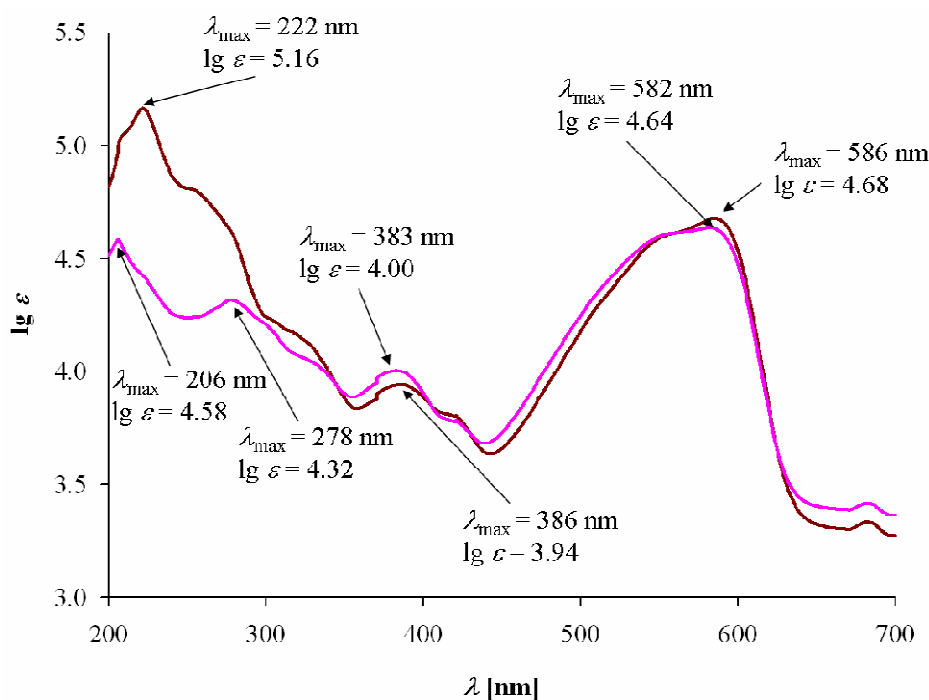
 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) [ppm] = 0.15

 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) [ppm] = 0.04

**87@9i:**  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 1.31 (t, 6 H, **87**,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2.37 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.77 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.60 (q, 4 H, **87**,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 4.77 (s(br), 1 H, **87**, 3-H), 4.89 (t, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 6.10 (s(br), 1 H, **87**, 4-H), 6.20 (s, 1 H, **87**, 8-H), 6.77 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 6.78 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 6.98 (d(br), 1 H, **87**, 6-H), 6.99 (d(br), 1 H, **87**, 5-H), 7.01 (d(br), 2 H, **87**, 3'-H, 5'-H), 7.12 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.40 (d(br), 2 H, **87**, 2'-H, 6'-H).

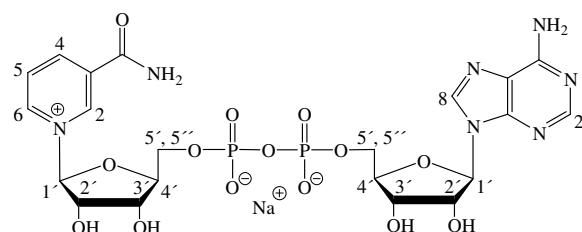


**Abbildung 4.7** links: Photo einer Lösung des Flavilyumsalzes **87** in Methanol ( $[\mathbf{87}]_0 = 18.7 \mu\text{M}$ ); rechts: Photo einer Lösung einer Mischung des Flavilyumsalzes **87** ( $[\mathbf{87}]_0 = 18.7 \mu\text{M}$ ) und der Phosphatklammer **9i** ( $[\mathbf{9i}]_0 = 26.8 \mu\text{M}$ ) in Methanol.



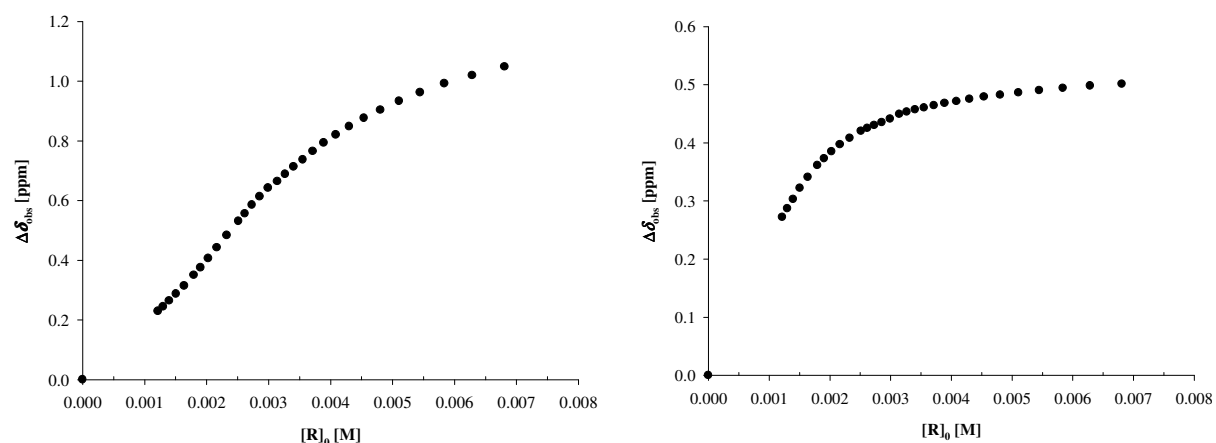
**Abbildung 4.8** Vergleich zwischen dem UV-Vis-Spektrum des reinen Flavilyumsalzes **87** (pinkfarbene Linie,  $[\mathbf{87}]_0 = 18.8 \mu\text{M}$ ) und dem UV-Vis-Spektrum einer Mischung des Flavilyumsalzes **87** und der Phosphatklammer **9i** (braune Linie,  $[\mathbf{87}]_0 = 18.8 \mu\text{M}$  und  $[\mathbf{9i}]_0 = 26.8 \mu\text{M}$ ) in Methanol.

Rezeptor	<b>9i</b>	$M_R$ [g/mol]	610.11
Lösungsmittel	D <sub>2</sub> O	$M_S$ [g/mol]	663.43
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	2.54
Substrat	NAD <sup>+</sup> ( <b>83</b> )	$m_S$ [mg]	6.51

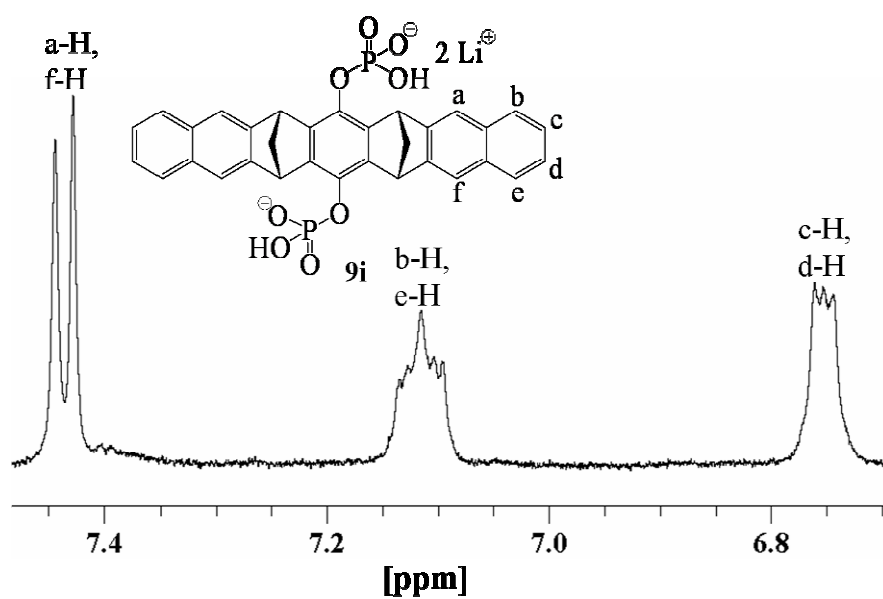


$V_0$ [mL]	4
$[S]_0$ [mM]	2.24

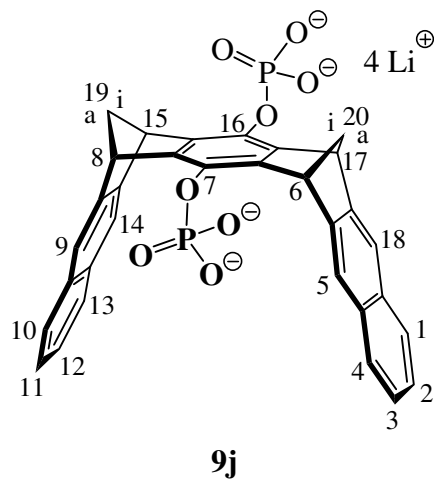
$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (N2-H)	$\delta_{\text{obs}}$ (A2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (A2-H)
6.81	8.366	8.086	1.048	0.501
6.29	8.395	8.089	1.019	0.498
5.84	8.422	8.093	0.992	0.494
5.45	8.452	8.097	0.962	0.490
5.11	8.481	8.101	0.933	0.486
4.81	8.511	8.105	0.903	0.482
4.54	8.538	8.108	0.876	0.479
4.30	8.566	8.112	0.848	0.475
4.09	8.594	8.116	0.820	0.471
3.89	8.621	8.119	0.793	0.468
3.71	8.649	8.123	0.765	0.464
3.55	8.677	8.127	0.737	0.460
3.40	8.701	8.130	0.713	0.457
3.27	8.726	8.134	0.688	0.453
3.14	8.750	8.138	0.664	0.449
2.99	8.772	8.146	0.642	0.441
2.86	8.801	8.152	0.613	0.435
2.73	8.829	8.157	0.585	0.430
2.62	8.858	8.162	0.556	0.425
2.51	8.883	8.167	0.531	0.420
2.33	8.931	8.179	0.483	0.408
2.17	8.972	8.190	0.442	0.397
2.03	9.008	8.202	0.406	0.385
1.90	9.039	8.214	0.375	0.373
1.80	9.064	8.226	0.350	0.361
1.64	9.100	8.246	0.314	0.341
1.51	9.127	8.265	0.287	0.322
1.40	9.150	8.284	0.264	0.303
1.30	9.170	8.300	0.244	0.287
1.22	9.185	8.315	0.229	0.272



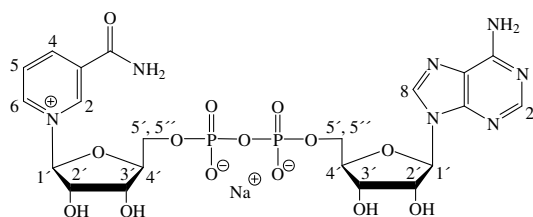
Abhängigkeit der beobachteten Komplex-induzierten Hochfeldverschiebung  $\Delta\delta_{\text{obs}}$  des Protons N2-H (links) und des Protons A2-H (rechts) von der Rezeptorkonzentration.



**Abbildung 4.9**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9i** ( $[\mathbf{9i}]_0 = 2.17 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit  $\text{NAD}^+$  (**83**) ( $[\mathbf{83}]_0 = 2.24 \text{ mM}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$ .  
 $\delta_{\text{a-H}} - \delta_{\text{f-H}} = 8.1 \text{ Hz}$

4.3.1.2 Titrationsen mit dem Rezeptor **9j**

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$	622.13
		[g/mol]	
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	663.43
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.34
Substrat	NAD <sup>+</sup> ( <b>83</b> )	$m_S$ [mg]	4.50
	$\delta_0$ (N1'-H) [ppm] = 6.026	$V_0$ [mL]	4
	$\delta_0$ (N3'-H) [ppm] = 4.495	$[S]_0$ [mM]	1.55
	$\delta_0$ (N4'-H) [ppm] = 4.414		
	$\delta_0$ (N2-H) [ppm] = 9.323		
	$\delta_0$ (N4-H) [ppm] = 8.818		
	$\delta_0$ (N5-H) [ppm] = 8.179		
	$\delta_0$ (N6-H) [ppm] = 9.133		
	$\delta_0$ (A1'-H) [ppm] = 6.074		
	$\delta_0$ (A2'-H) [ppm] = 4.472		
	$\delta_0$ (A2-H) [ppm] = 8.416		
	$\delta_0$ (A8-H) [ppm] = 8.160		



$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (N6-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.58	7.668	1.464	1.465
0.65	3.30	7.697	1.435	1.436
0.70	3.07	7.725	1.407	1.407
0.75	2.86	7.754	1.378	1.378
0.80	2.68	7.784	1.348	1.349
0.85	2.53	7.813	1.319	1.320
0.90	2.39	7.841	1.291	1.290
0.95	2.26	7.870	1.262	1.262
1.00	2.15	7.899	1.233	1.233
1.05	2.04	7.926	1.206	1.205
1.10	1.95	7.956	1.176	1.177
1.15	1.87	7.982	1.150	1.151
1.20	1.79	8.010	1.122	1.124
1.25	1.72	8.034	1.098	1.099

$$K_a [\text{M}^{-1}] = 2540 \pm 177$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N1}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.32$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N3}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.03$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N4}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.06$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N2-H}) [\text{ppm}] = 1.41$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N4-H}) [\text{ppm}] = 3.23$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N5-H}) [\text{ppm}] = 3.69$$

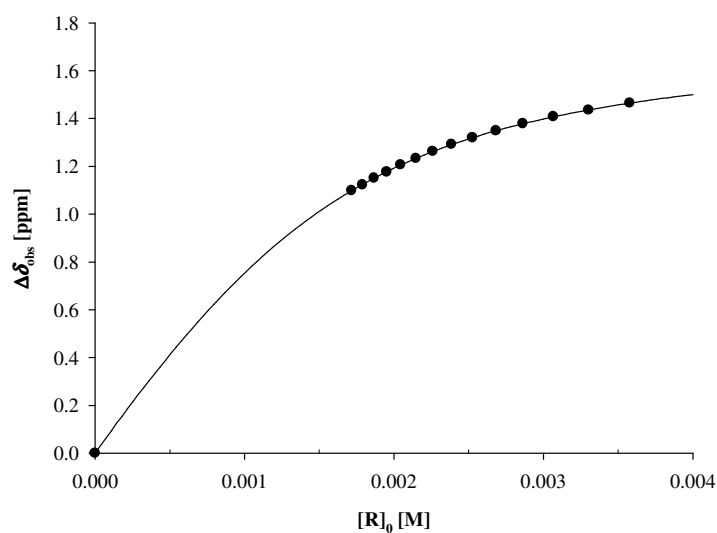
$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N6-H}) [\text{ppm}] = 1.75$$

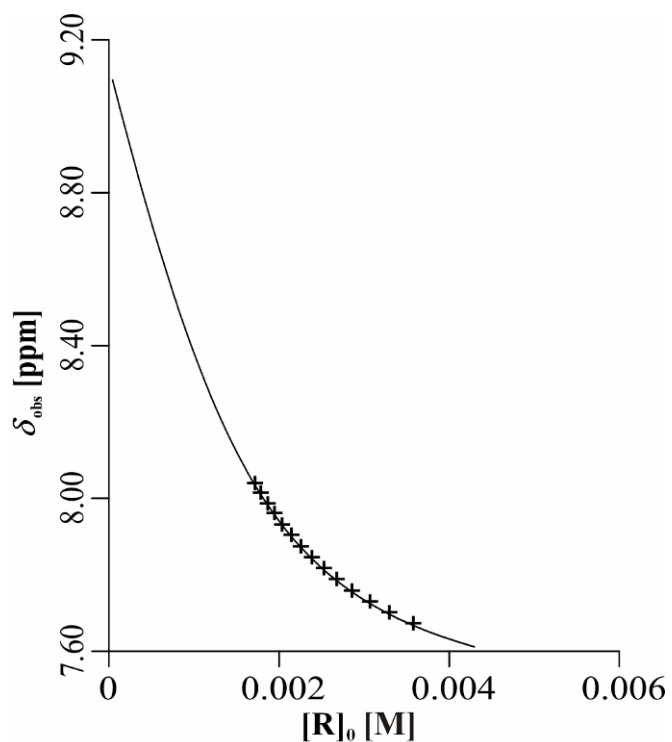
$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A1}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.60$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A2}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.53$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A2-H}) [\text{ppm}] = 0.57$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A8-H}) [\text{ppm}] = 1.68$$





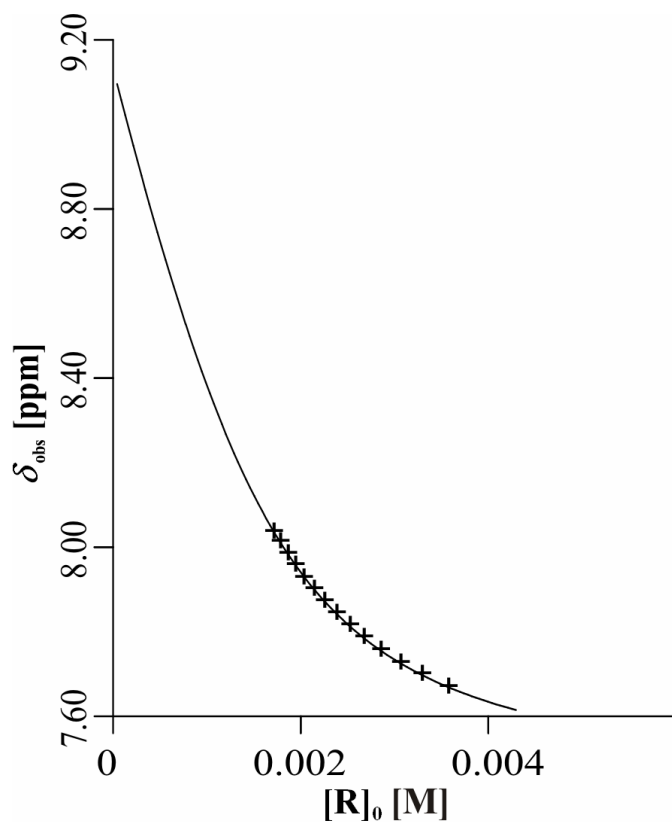
Auswertung der Signale des  
Protons N6-H mit dem Programm  
HOSTEST unter Annahme einer  
1:1-Komplexstöchiometrie

$$K_a [\text{M}^{-1}] = 2271 \pm 143^*$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N6-H}) [\text{ppm}] = 1.75$$

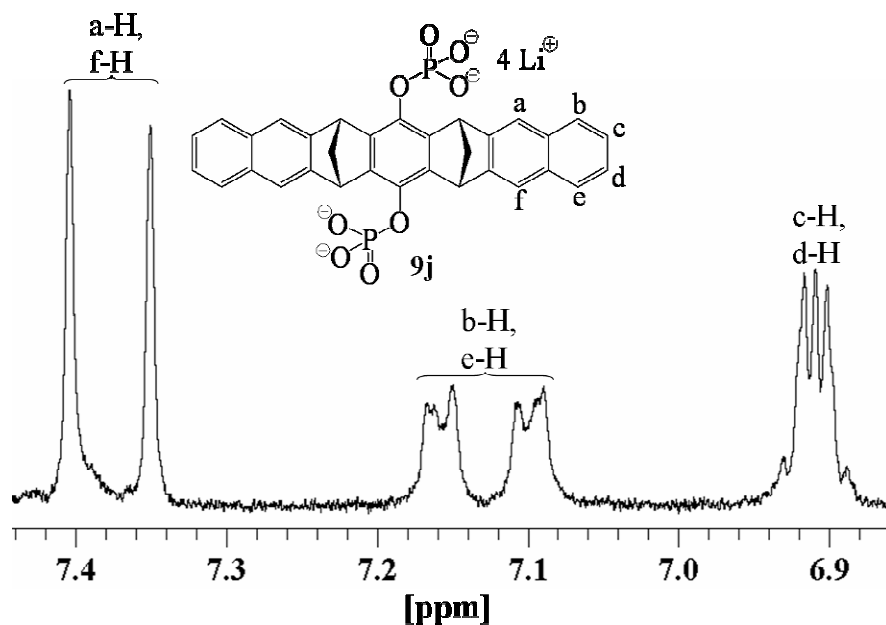
\* Grenze des 95% -

Konfidenzintervalls



Auswertung der Signale des  
Protons N6-H mit dem Programm  
HOSTEST unter Annahme einer  
gemischten Komplexstöchiometrie  
(1:1 und 2:1(R:S))

Die nichtlineare Anpassung an die  
Datenpunkte lieferte unter der  
Annahme einer gemischten  
Komplexstöchiometrie keine  
sinnvollen Ergebnisse.

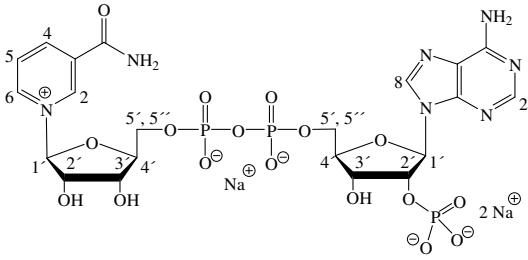


**Abbildung 4.10**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.72 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit  $\text{NAD}^+$  (**83**) ( $[\mathbf{83}]_0 = 1.55 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.

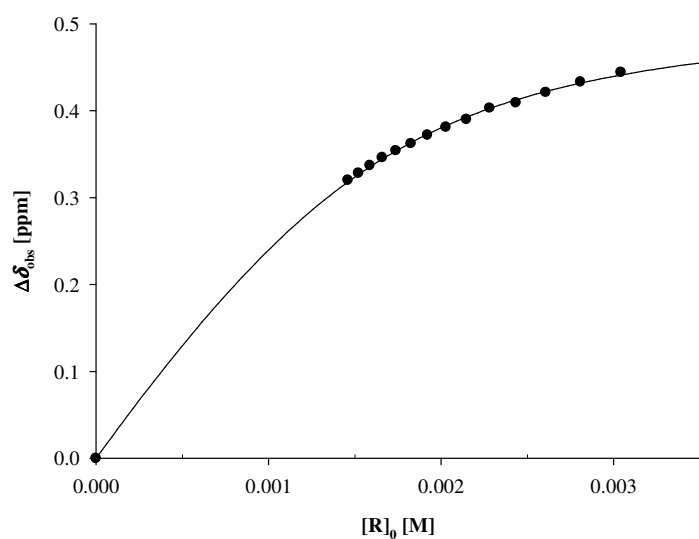
$$\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 26.8 \text{ Hz}; \delta(\text{b-H}) - \delta(\text{e-H}) = 29.7 \text{ Hz}$$

**83@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.42 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.73 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.94 (t, 1 H, **83**, A2'-H), 4.35 (m, 1 H, **83**, N4'-H), 4.46 (t, 1 H, **83**, N3'-H), 4.49 (s(br), 1 H, **83**, N5-H), 5.47 (d, 1 H, **83**, A1'-H), 5.59 (s(br), 1 H, **83**, N4-H), 5.70 (d, 1 H, **83**, N1'-H), 6.48 (s(br), 1 H, **83**, A8-H), 6.99, 7.05 (2 m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.31, 7.35 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.39 (d(br), 1 H, **83**, N6-H), 7.85 (s, 1 H, **83**, A2-H), 7.91 (s(br), 1 H, **83**, N2-H), n. d. (2-H, 3-H, 6-H, 8-H, 11-H, 12-H, 15-H, 17-H), n. d. (**83**, N2'-H, N5'-H, N5''-H, A3'-H, A4'-H, A5'-H, A5''-H).



Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$	622.13
		[g/mol]	
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	787.40
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.14
Substrat	NADP <sup>+</sup> ( <b>100</b> )	$m_S$ [mg]	3.86
	$\delta_0$ (N1'-H) [ppm] = 6.024	$V_0$ [mL]	3
	$\delta_0$ (N2'-H) [ppm] = 4.170	$[S]_0$ [mM]	1.60
	$\delta_0$ (N2-H) [ppm] = 9.282		
	$\delta_0$ (N4-H) [ppm] = 8.803		
	$\delta_0$ (N5-H) [ppm] = 8.171		
	$\delta_0$ (N6-H) [ppm] = 9.093		
	$\delta_0$ (A1'-H) [ppm] = 6.092		
	$\delta_0$ (A2'-H) [ppm] = 4.964		
	$\delta_0$ (A3'-H) [ppm] = 4.599		
	$\delta_0$ (A4'-H) [ppm] = 4.360		
	$\delta_0$ (A2-H) [ppm] = 8.401		
	$\delta_0$ (A8-H) [ppm] = 8.130		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (N1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.04	5.580	0.444	0.441
0.65	2.81	5.591	0.433	0.432
0.70	2.61	5.603	0.421	0.422
0.75	2.43	5.615	0.409	0.412
0.80	2.28	5.621	0.403	0.403
0.85	2.15	5.634	0.390	0.393
0.90	2.03	5.643	0.381	0.383
0.95	1.92	5.652	0.372	0.373
1.00	1.83	5.662	0.362	0.363
1.05	1.74	5.670	0.354	0.354
1.10	1.66	5.678	0.346	0.344
1.15	1.59	5.687	0.337	0.335
1.20	1.52	5.696	0.328	0.327
1.25	1.46	5.704	0.320	0.318



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 3303 \pm 156$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N1}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.52$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N2}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.16$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N3}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.02$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N4}'\text{-H}) [\text{ppm}] = -0.01$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N2-H}) [\text{ppm}] = 1.29$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N4-H}) [\text{ppm}] = 2.89$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N5-H}) [\text{ppm}] = 3.70$$

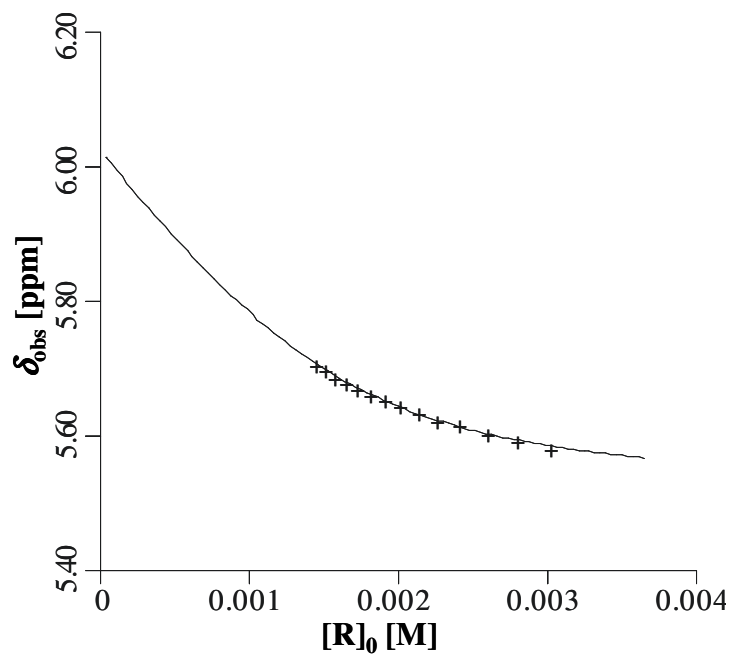
$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N6-H}) [\text{ppm}] = 1.75$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A1}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.11$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A2}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.05$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A2-H}) [\text{ppm}] = 0.18$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A8-H}) [\text{ppm}] = 0.51$$

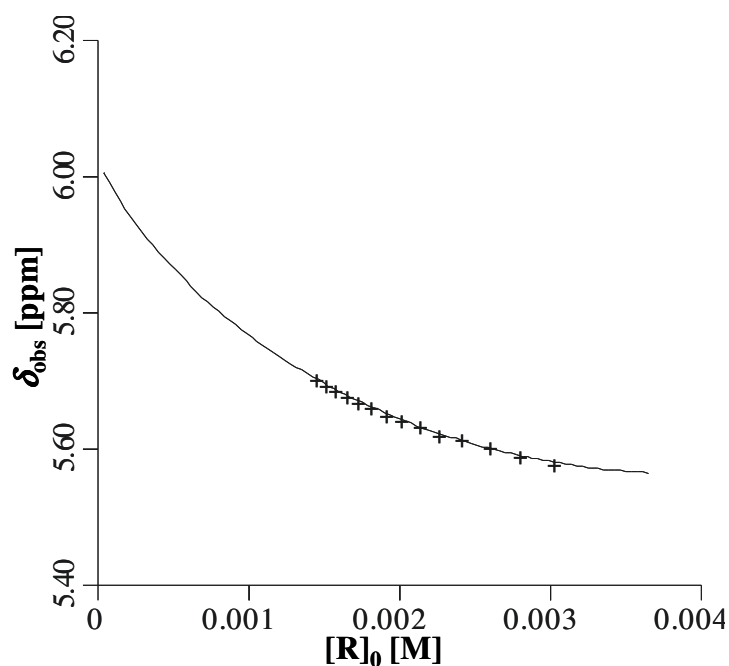


Auswertung der Signale des  
Protons N1'-H mit dem Programm  
HOSTEST unter Annahme einer  
1:1-Komplexstöchiometrie

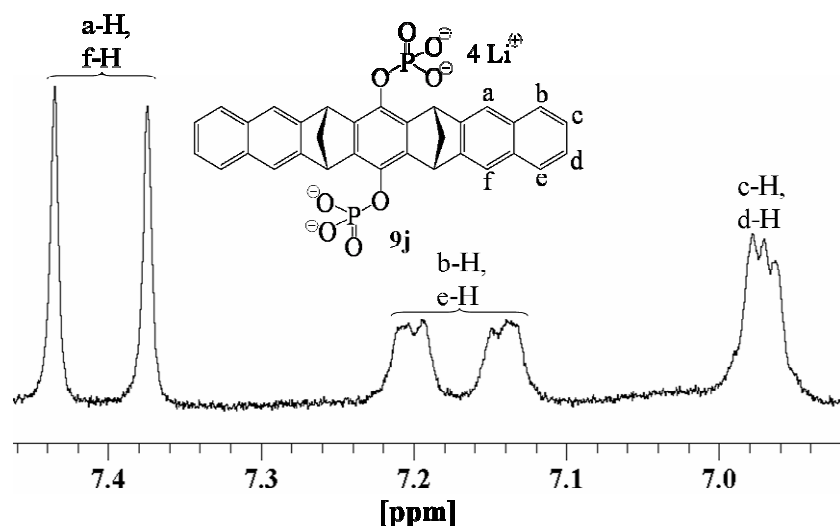
$$K_a [\text{M}^{-1}] = 3433 \pm 1624 *$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N1}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.52$$

\* Grenze des 95% -  
Konfidenzintervalls



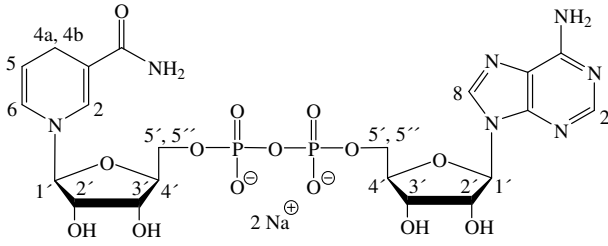
Auswertung der Signale des Protons N1'-H mit dem Programm HOSTEST unter Annahme einer gemischten Komplexstöchiometrie (1:1 und 2:1(R:S))  
Die nichtlineare Anpassung an die Datenpunkte lieferte unter der Annahme einer gemischten Komplexstöchiometrie keine sinnvollen Ergebnisse.



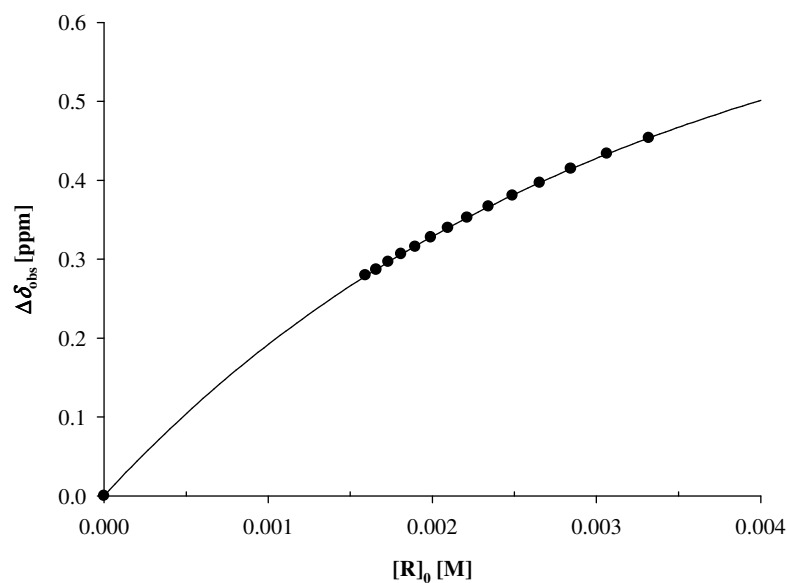
**Abbildung 4.11**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.46 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit  $\text{NADP}^+$  (**100**) ( $[\mathbf{100}]_0 = 1.60 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.

$$\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 30.4 \text{ Hz}; \delta(\text{b-H}) - \delta(\text{e-H}) = 30.3 \text{ Hz}$$

**100@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.47 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.74 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.01 (t, 1 H, **100**, N2'-H), 4.37 (m, 1 H, **100**, A4'-H), 4.47 (s(br), 1 H, **100**, N5-H), 4.58 (t, 1 H, **100**, A3'-H), 4.91 (m, 1 H, **100**, A2'-H), 5.50 (d, 1 H, **100**, N1'-H), 5.92 (s(br), 1 H, **100**, N4-H), 5.99 (d, 1 H, **100**, A1'-H), 6.56, 6.65 (2 m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.05, 7.14 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.35 (d(br), 1 H, **100**, N6-H), 7.62 (s(br), 1 H, **100**, A8-H), 7.99 (s(br), 1 H, **100**, N2-H), 8.22 (s, 1 H, **100**, A2-H), n. d. (2-H, 3-H, 6-H, 8-H, 11-H, 12-H, 15-H, 17-H), n. d. (**100**, N3'-H, N4'-H, N5'-H, N5''-H, A4'-H, A5'-H, A5''-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	709.09
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.24
Substrat	NADH ( <b>92</b> )	$m_S$ [mg]	4.07
	$\delta_0$ (N1'-H) = 5.967	$V_0$ [mL]	4
	$\delta_0$ (N2-H) = 6.931	$[S]_0$ [mM]	1.29
	$\delta_0$ (N4a-H) = 2.785		
	$\delta_0$ (N4b-H) = 2.664		
	$\delta_0$ (A1'-H) = 6.118		
	$\delta_0$ (A2'-H) = 4.692		
	$\delta_0$ (A3'-H) = 4.494		
	$\delta_0$ (A4'-H) = 4.368		
	$\delta_0$ (A2-H) = 8.468		
	$\delta_0$ (A8-H) = 8.160		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (A2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.32	8.014	0.454	0.454
0.65	3.06	8.034	0.433	0.433
0.70	2.84	8.053	0.414	0.414
0.75	2.66	8.071	0.397	0.397
0.80	2.49	8.087	0.381	0.381
0.85	2.34	8.101	0.366	0.366
0.90	2.21	8.115	0.352	0.352
0.95	2.10	8.128	0.339	0.340
1.00	1.99	8.140	0.327	0.328
1.05	1.90	8.152	0.316	0.317
1.10	1.81	8.161	0.307	0.306
1.15	1.73	8.171	0.297	0.296
1.20	1.66	8.181	0.287	0.287
1.25	1.59	8.188	0.279	0.278



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 369 \pm 19$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N1}'\text{-H}) = 0.10$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N2-H}) = 0.12$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N4a-H}) = 0.31$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N4b-H}) = 0.21$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A1}'\text{-H}) = 0.55$$

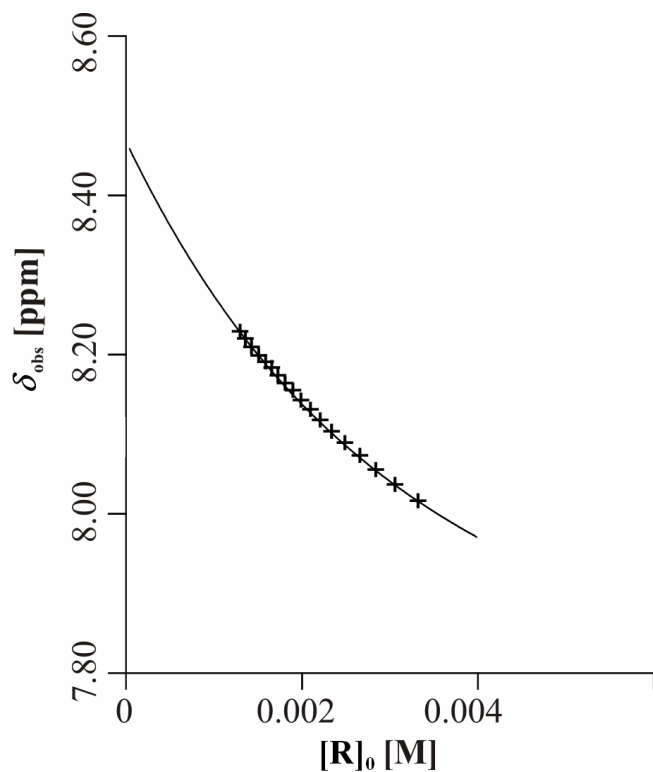
$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A2}'\text{-H}) = 0.29$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A3}'\text{-H}) = 0.10$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A4}'\text{-H}) = 0.02$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A2-H}) = 0.93$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A8-H}) = 3.24$$



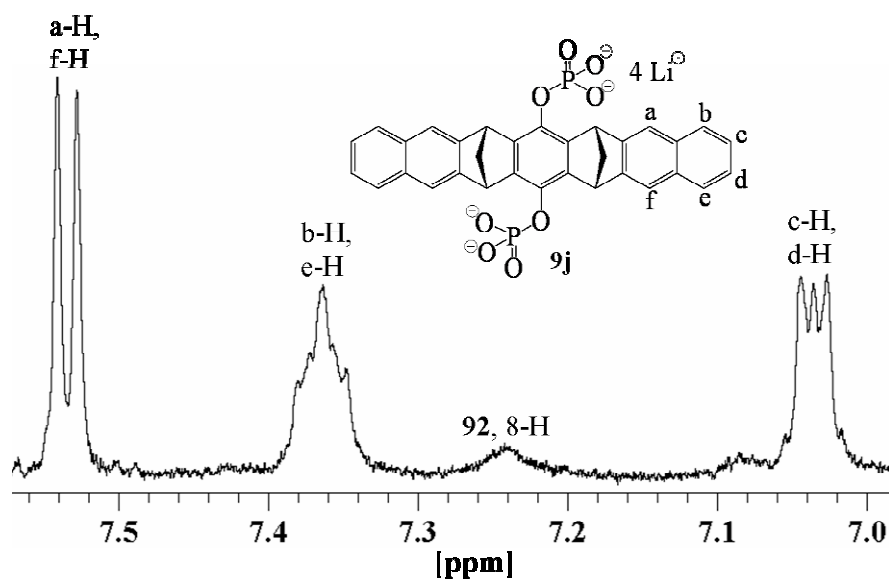
Auswertung der Signale des Protons A2-H mit dem Programm HOSTEST unter Annahme einer 1:1-Komplexstöchiometrie

$$K_a [\text{M}^{-1}] = 390 \pm 69^*$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A2-H}) = 0.89$$

\* Grenze des 95% -

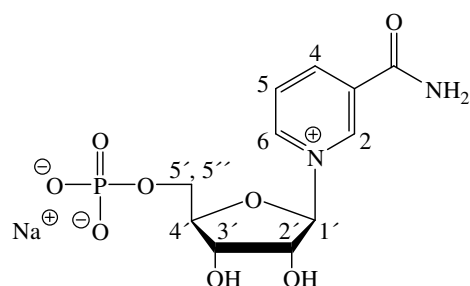
Konfidenzintervalls



**Abbildung 4.12**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j**  
 ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.59 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit NADH (**92**)  
 ( $[\mathbf{92}]_0 = 1.29 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.  
 $\delta_{\text{a-H}} - \delta_{\text{f-H}} = 6.5 \text{ Hz}$

**92@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_{\text{c}}$  [ppm] = 2.45 (dd, 1 H, **92**, 4b-H), 2.48 (d, 1 H, **92**, 4a-H), 2.50 (dt, 1 H, 19a-H, 20a-H), 2.67 (dt, 1 H, 19i-H, 20i-H), 4.35 (m, 1 H, **92**, A4'-H), 4.40 (t, 1 H, **92**, A3'-H), 4.41 (t, 1 H, **92**, A2'-H), 4.98 (s(br), 1 H, **92**, A8-H), 5.57 (d, 1 H, **92**, A1'-H), 5.87 (dd, 1 H, **92**, N1'-H), 6.73, 6.78 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 6.81 (d, 1 H, **92**, N2-H), 7.54 (s, 1 H, **92**, A2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 17-H), n. d. (**92**, N2'-H, N3'-H, N4'-H, N5'-H, N5''-H, A5'-H, A5''-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	334.06
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.07
Substrat	NMN ( <b>93</b> )	$m_S$ [mg]	0.75



$$\delta_0(1'\text{-H}) [\text{ppm}] = 6.193$$

$$\delta_0(2'\text{-H}) [\text{ppm}] = 4.662$$

$$\delta_0(3'\text{-H}) [\text{ppm}] = 4.477$$

$$\delta_0(4'\text{-H}) [\text{ppm}] = 4.616$$

$$\delta_0(5'\text{-H}, 5''\text{-H}) [\text{ppm}] =$$

$$4.209, 4.035$$

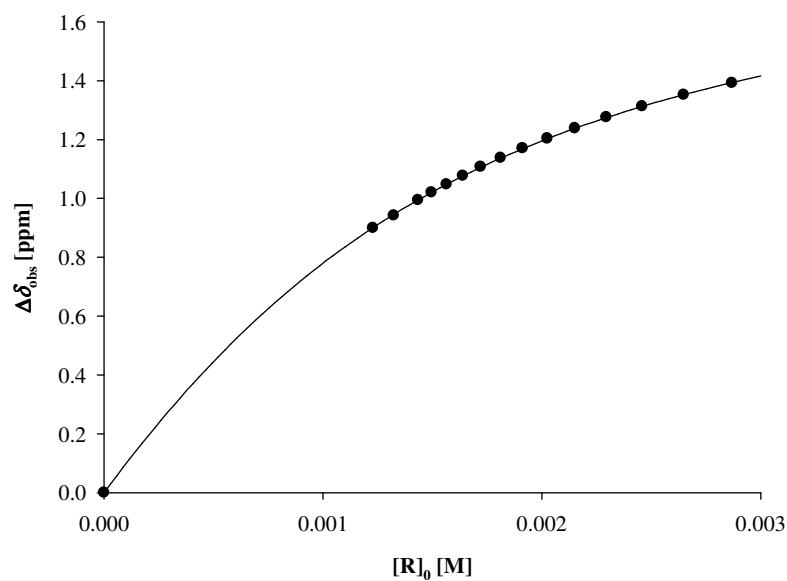
$$\delta_0(2\text{-H}) [\text{ppm}] = 9.590$$

$$\delta_0(4\text{-H}) [\text{ppm}] = 8.996$$

$$\delta_0(5\text{-H}) [\text{ppm}] = 8.312$$

$$\delta_0(6\text{-H}) [\text{ppm}] = 9.340$$

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}(6\text{-H})$	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.87	7.947	1.392	1.394
0.65	2.65	7.988	1.352	1.353
0.70	2.46	8.027	1.313	1.313
0.75	2.30	8.064	1.276	1.275
0.80	2.15	8.101	1.239	1.238
0.85	2.03	8.136	1.204	1.203
0.90	1.91	8.169	1.171	1.169
0.95	1.81	8.202	1.138	1.137
1.00	1.72	8.232	1.107	1.106
1.05	1.64	8.262	1.077	1.076
1.10	1.56	8.291	1.048	1.048
1.15	1.50	8.319	1.020	1.021
1.20	1.43	8.345	0.995	0.995
1.30	1.32	8.398	0.942	0.946
1.40	1.23	8.440	0.899	0.901



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 1248 \pm 66$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.61$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.60$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.21$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.09$$

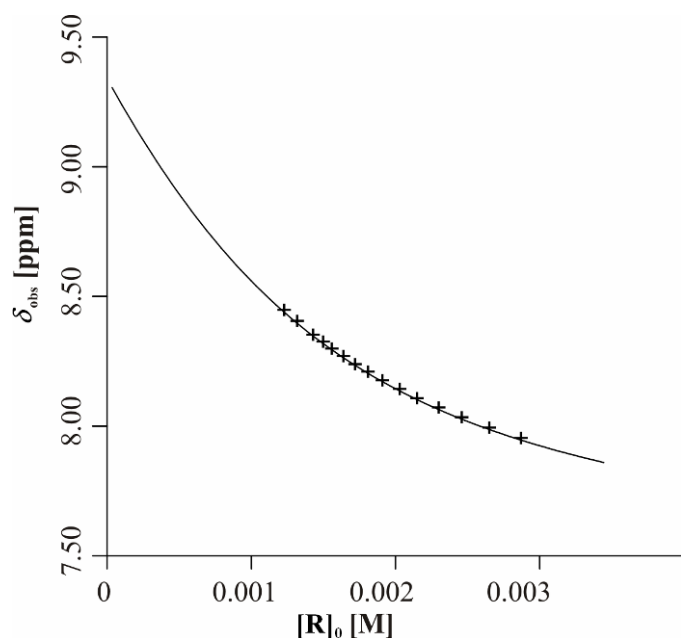
$$\Delta\delta_{\text{max}} (5'\text{-H}, 5''\text{-H}) [\text{ppm}] = -0.04, 0.02$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.50$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.20$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5\text{-H}) [\text{ppm}] = 4.04$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (6\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.97$$



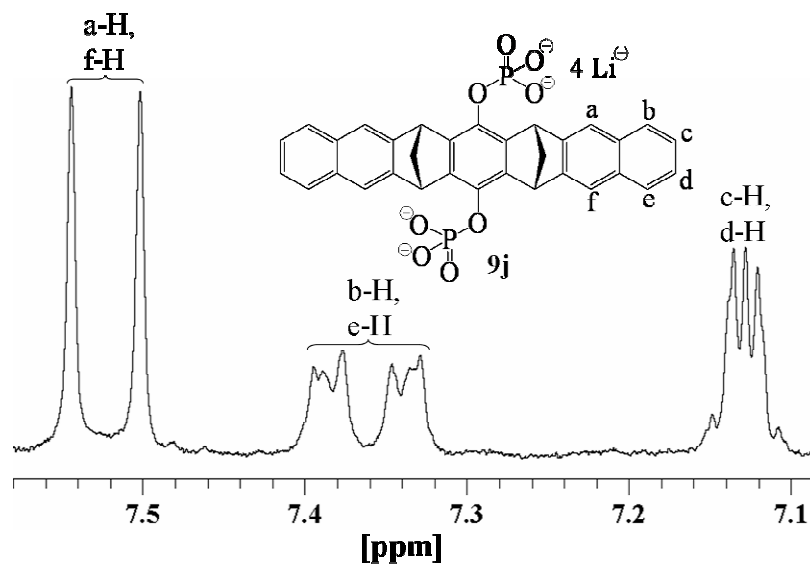
Auswertung der Signale des  
Protons 6-H mit dem  
Programm HOSTEST unter  
Annahme einer 1:1-  
Komplexstöchiometrie

$$K_a [\text{M}^{-1}] = 1173 \pm 108^*$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (6\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.96$$

\* Grenze des 95% -  
Konfidenzintervalls



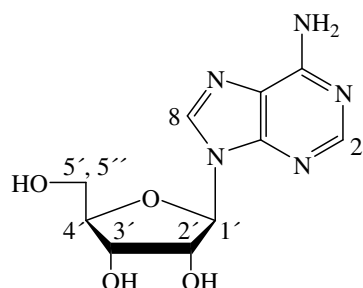


**Abbildung 4.13**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.23 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit NMN (**93**) ( $[\mathbf{93}]_0 = 1.10 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.

$$\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 21.3 \text{ Hz}; \delta(\text{b-H}) - \delta(\text{e-H}) = 23.9 \text{ Hz}$$

**93@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.50 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.78 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.06 (t, 1 H, **93**, 2'-H), 4.08, 4.19 (2 ddd, 2 H, **93**, 5'-H, 5''-H), 4.27 (dd, 1 H, **93**, 3'-H), 4.28 (s(br), 1 H, **93**, 5-H), 4.53 (m, 1 H, **93**, 4'-H), 5.58 (d, 1 H, **93**, 1'-H), 5.80 (s(br), 1 H, **93**, 4-H), 6.48, 6.59 (2 m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.03, 7.14 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.37 (d(br), 1 H, **93**, 6-H), n. d. (2-H, 3-H, 6-H, 8-H, 11-H, 12-H, 15-H, 17-H).

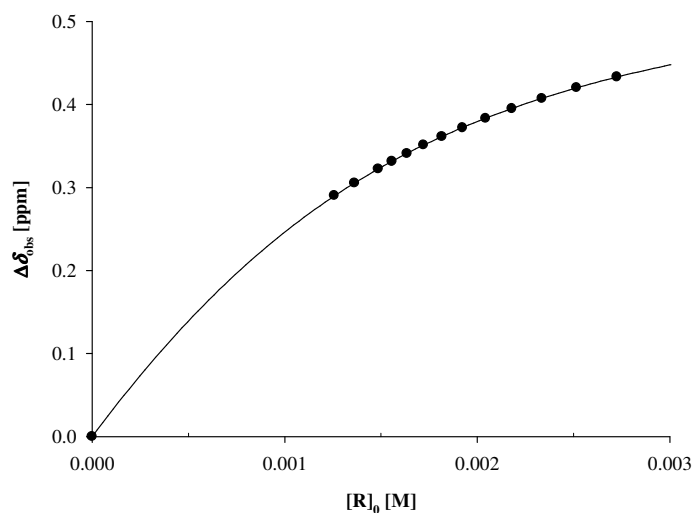
Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	267.10
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.02
Substrat	Adenosin ( <b>65</b> )	$m_S$ [mg]	0.83



$\delta_0$ (1'-H) [ppm]	= 6.072
$\delta_0$ (3'-H) [ppm]	= 4.429
$\delta_0$ (4'-H) [ppm]	= 4.292
$\delta_0$ (5'-H, 5''-H) [ppm]	= 3.832, 3.910
$\delta_0$ (2'-H) [ppm]	= 8.338
$\delta_0$ (8-H) [ppm]	= 8.253

$V_0$ [mL]	2.5
[S] <sub>0</sub> [mM]	1.23

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.72	5.639	0.433	0.433
0.65	2.52	5.652	0.420	0.420
0.70	2.34	5.665	0.407	0.407
0.75	2.18	5.677	0.395	0.395
0.80	2.04	5.689	0.383	0.383
0.85	1.92	5.700	0.372	0.372
0.90	1.82	5.711	0.361	0.361
0.95	1.72	5.721	0.351	0.351
1.00	1.63	5.731	0.341	0.341
1.05	1.56	5.740	0.331	0.332
1.10	1.49	5.749	0.322	0.322
1.20	1.36	5.767	0.305	0.305
1.30	1.26	5.782	0.290	0.290



$$K_a [M^{-1}] = 1470 \pm 297$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-H) [\text{ppm}] = 0.60$$

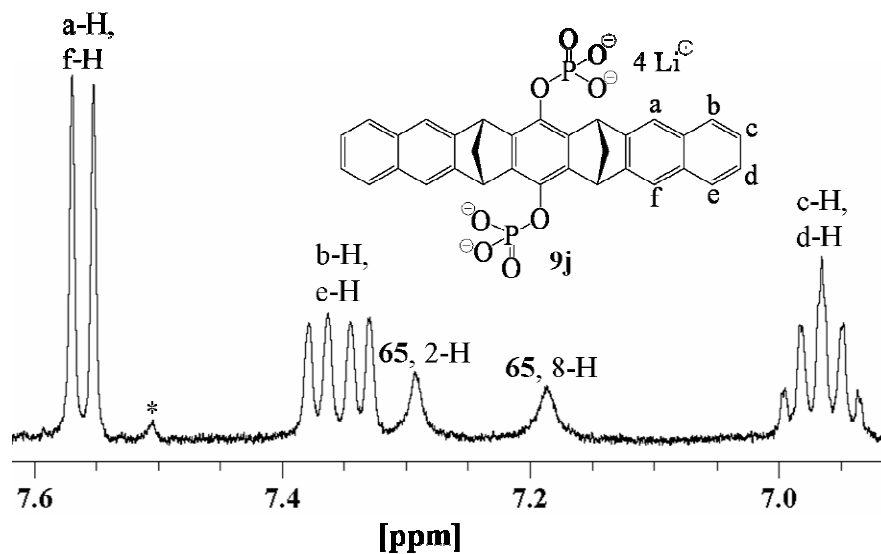
$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-H) [\text{ppm}] = 0.06$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-H) [\text{ppm}] = 0.11$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5'-H, 5''-H) [\text{ppm}] = -0.08, -0.13$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-H) [\text{ppm}] = 2.20$$

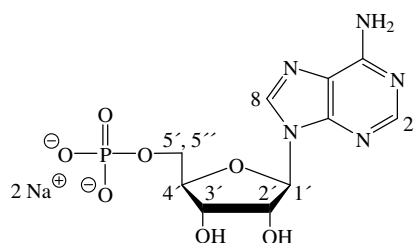
$$\Delta\delta_{\text{max}} (8-H) [\text{ppm}] = 2.15$$



**Abbildung 4.14**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.26 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit Adenosin (**65**) ( $[\mathbf{65}]_0 = 1.23 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.  
 $\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 8.6 \text{ Hz}$

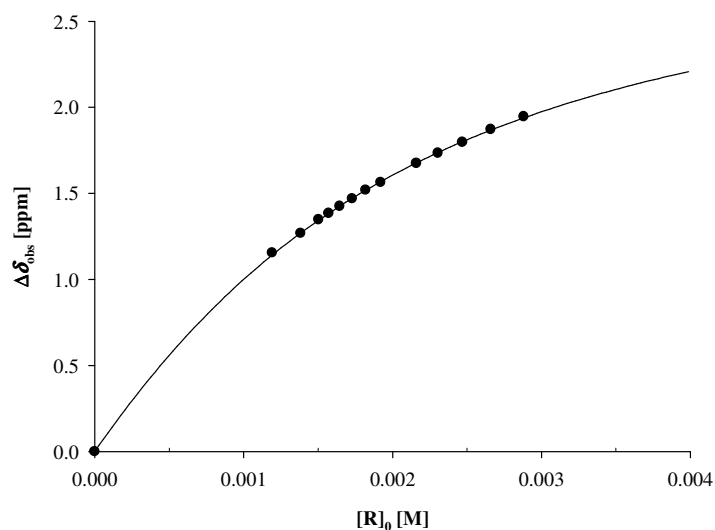
**65@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_{\text{c}}$  [ppm] = 2.45 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.74 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.91, 4.04 (2 dd, 2 H, **65**, 5'-H, 5''-H), 4.18 (m, 1 H, **65**, 4'-H), 4.37 (t, 1 H, **65**, 3'-H), 5.47 (d, 1 H, **65**, 1'-H), 6.10 (s(br), 1 H, **65**, 8-H), 6.14 (s(br), 1 H, **65**, 2-H), 7.27, 7.30 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	347.06
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.08
Substrat	AMP ( <b>66</b> )	$m_S$ [mg]	0.84



$\delta_0$ (1'-H) [ppm] = 6.134	$V_0$ [mL]	2
$\delta_0$ (3'-H) [ppm] = 4.505	$[S]_0$ [mM]	1.19
$\delta_0$ (4'-H) [ppm] = 4.364		
$\delta_0$ (5'-H, 5''-H) [ppm] = 4.017		
$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 8.589		
$\delta_0$ (8-H) [ppm] = 8.257		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (8-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.88	6.312	1.946	1.939
0.65	2.66	6.386	1.872	1.868
0.70	2.47	6.461	1.797	1.801
0.75	2.31	6.523	1.734	1.738
0.80	2.16	6.582	1.675	1.678
0.90	1.92	6.694	1.564	1.569
0.95	1.82	6.739	1.519	1.519
1.00	1.73	6.789	1.469	1.471
1.05	1.65	6.832	1.425	1.427
1.10	1.57	6.874	1.384	1.384
1.15	1.50	6.910	1.347	1.344
1.25	1.38	6.990	1.268	1.270
1.35	1.28	-	-	-
1.45	1.19	7.103	1.155	1.143



$$K_a [M^{-1}] = 683 \pm 64$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-H) [\text{ppm}] = 0.48$$

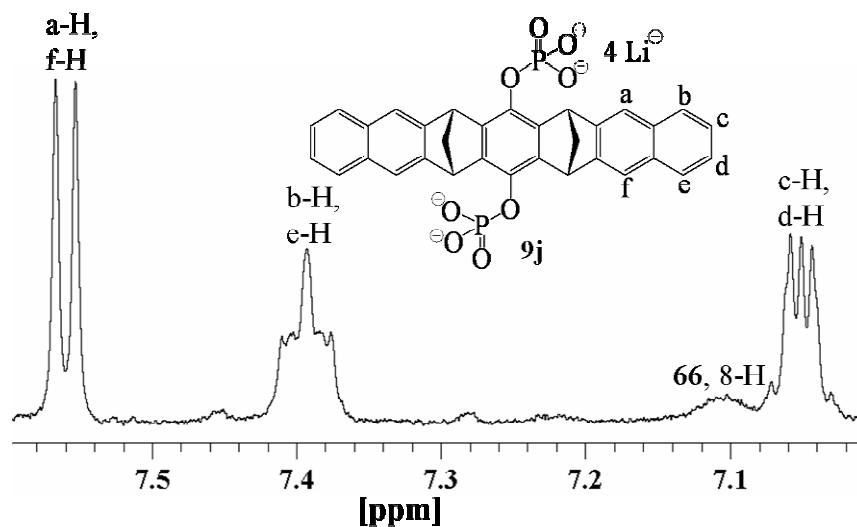
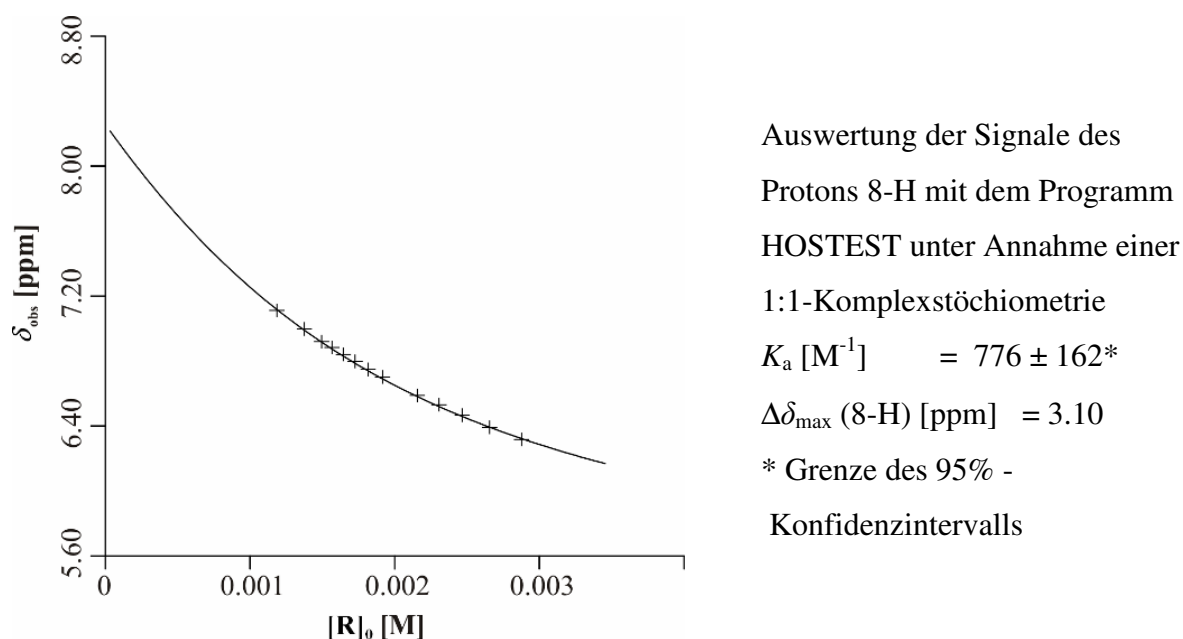
$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-H) [\text{ppm}] = 0.08$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-H) [\text{ppm}] = 0.02$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5'-H, 5''-H) [\text{ppm}] = -0.06, -0.14$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2-H) [\text{ppm}] = 0.74$$

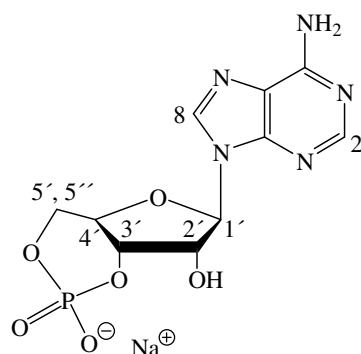
$$\Delta\delta_{\text{max}} (8-H) [\text{ppm}] = 3.14$$



**Abbildung 4.15**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.19 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit AMP (**66**) ( $[\mathbf{66}]_0 = 1.19 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.  
 $\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 6.8 \text{ Hz}$

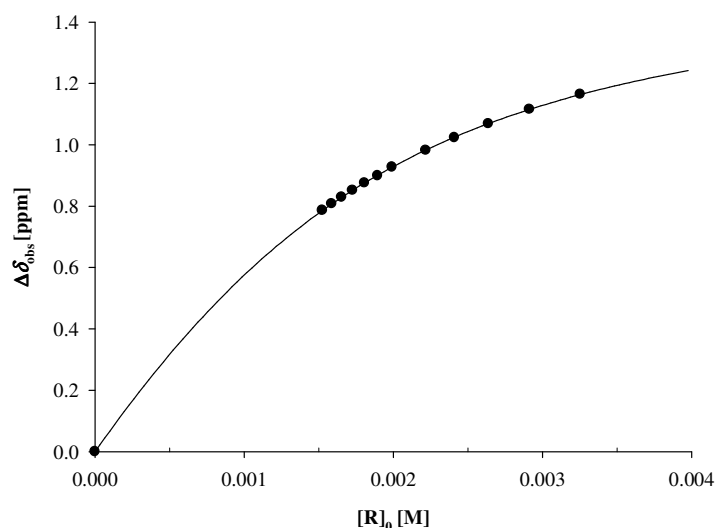
**66@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c [\text{ppm}] = 2.48$  (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.72 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.08, 4.15 (2 ddd, 2 H, **66**, 5'-H, 5''-H), 4.35 (m, 1 H, **66**, 4'-H), 4.42 (t, 1 H, **66**, 3'-H), 5.12 (s(br), 1 H, **66**, 8-H), 5.65 (d, 1 H, **66**, 1'-H), 7.04, 7.07 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.85 (s(br), 1 H, **66**, 2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 17-H), n. d. (**66**, 2'-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	329.05
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	0.79
Substrat	ACP ( <b>69</b> )	$m_S$ [mg]	2.05



$\delta_0$ (1'-H) [ppm] = 6.200	$V_0$ [mL]	4
$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 8.247	$[S]_0$ [mM]	1.53
$\delta_0$ (8-H) [ppm] = 8.263		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.25	7.083	1.164	1.163
0.67	2.91	7.132	1.115	1.115
0.74	2.64	7.179	1.068	1.069
0.81	2.41	7.224	1.023	1.025
0.88	2.22	7.265	0.982	0.983
0.93	2.10	-	-	-
0.98	1.99	7.320	0.927	0.927
1.03	1.89	7.348	0.899	0.901
1.08	1.81	7.372	0.875	0.876
1.13	1.73	7.396	0.851	0.851
1.18	1.65	7.418	0.829	0.828
1.23	1.59	7.440	0.807	0.806
1.28	1.52	7.461	0.786	0.785



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 1262 \pm 8$$

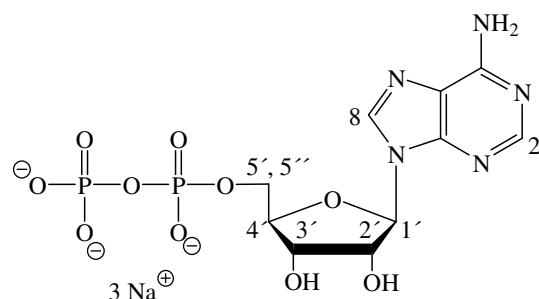
$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.76$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.60$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (8\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.11$$

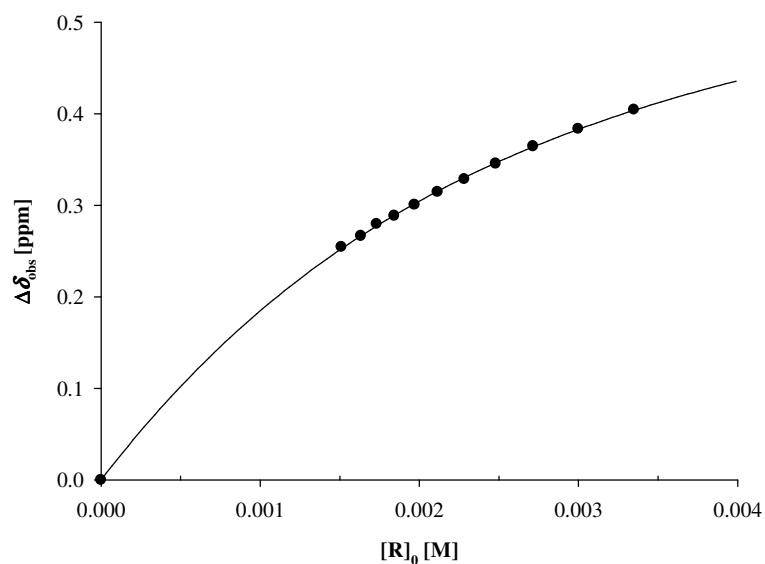
**69@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.46 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.71 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 5.15 (s(br), 1 H, **69**, 8-H), 5.44 (s, 1 H, **69**, 1'-H), 6.65 (s, 1 H, **69**, 2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 18-H), n. d. (**69**, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 5''-H).

.Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	501.01
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.25
Substrat	ADP ( <b>67</b> )	$m_S$ [mg]	2.60



$\delta_0$ (1'-H) [ppm] = 6.136	$V_0$ [mL]	4
$\delta_0$ (3'-H) [ppm] = 4.590	$[S]_0$ [mM]	1.27
$\delta_0$ (4'-H) [ppm] = 4.370		
$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 8.523		
$\delta_0$ (8-H) [ppm] = 8.254		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.35	8.118	0.405	0.404
0.67	3.00	8.139	0.384	0.383
0.74	2.71	8.158	0.365	0.364
0.81	2.48	8.177	0.346	0.346
0.88	2.28	8.194	0.329	0.330
0.95	2.11	8.208	0.315	0.315
1.02	1.97	8.222	0.301	0.302
1.09	1.84	8.234	0.289	0.289
1.16	1.73	8.243	0.280	0.277
1.23	1.63	8.256	0.267	0.267
1.33	1.51	8.268	0.255	0.252



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 630 \pm 60$$

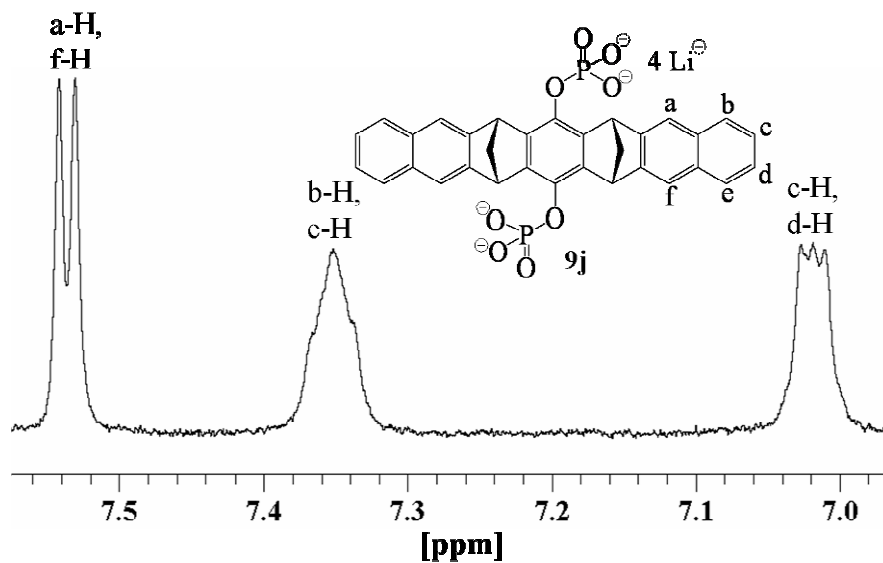
$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.54$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.08$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.00$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.67$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (8-\text{H}) [\text{ppm}] = 3.68$$

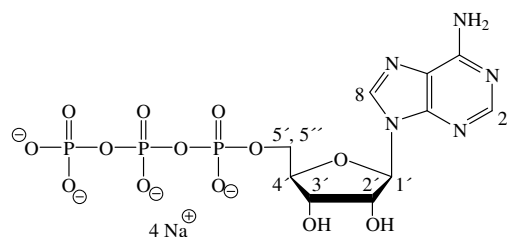


**Abbildung 4.16**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.51 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit ADP (**67**) ( $[\mathbf{67}]_0 = 1.27 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.  
 $\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 5.5 \text{ Hz}$

**67@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.49 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.68 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.37 (m, 1 H, **67**, 4'-H), 4.51 (m, 1 H, **67**, 3'-H), 4.57 (s(br), 1 H, **67**, 8-H), 5.60 (d, 1 H, **67**, 1'-H), 6.82, 6.85 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.85 (s(br), 1 H, **67**, 2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 17-H), n. d. (**67**, 5'-H, 5''-H).

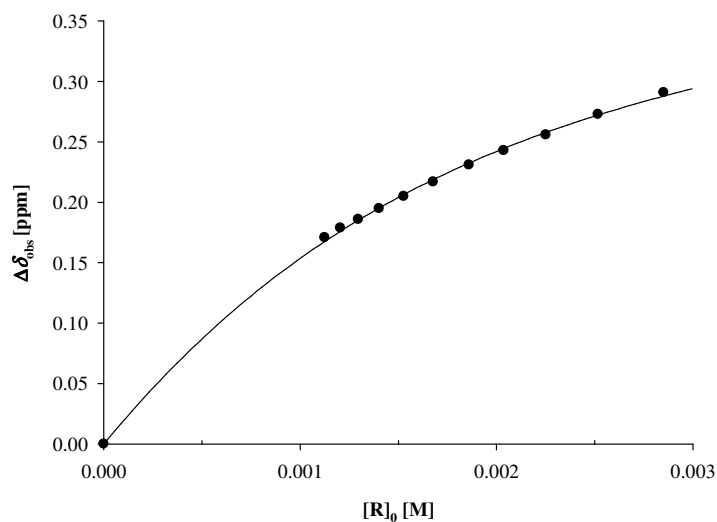


Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	550.96
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.06
Substrat	ATP ( <b>68</b> )	$m_S$ [mg]	2.59



$\delta_0$ (1'-H) [ppm] = 6.135	$V_0$ [mL]	4
$\delta_0$ (3'-H) [ppm] = 4.602	$[S]_0$ [mM]	1.07
$\delta_0$ (4'-H) [ppm] = 4.389		
$\delta_0$ (5'-H, 5''-H) [ppm] = 4.199, 4.278		
$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 8.540		
$\delta_0$ (8-H) [ppm] = 8.256		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.85	5.844	0.291	0.288
0.68	2.52	5.862	0.273	0.272
0.76	2.25	5.879	0.256	0.258
0.84	2.04	5.892	0.243	0.245
0.92	1.86	5.904	0.231	0.232
1.02	1.68	5.918	0.217	0.219
1.12	1.53	5.930	0.205	0.206
1.22	1.40	5.940	0.195	0.195
1.32	1.30	5.949	0.186	0.185
1.42	1.20	5.956	0.179	0.176
1.52	1.13	5.964	0.171	0.168



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 809 \pm 109^*$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.45$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.07$$

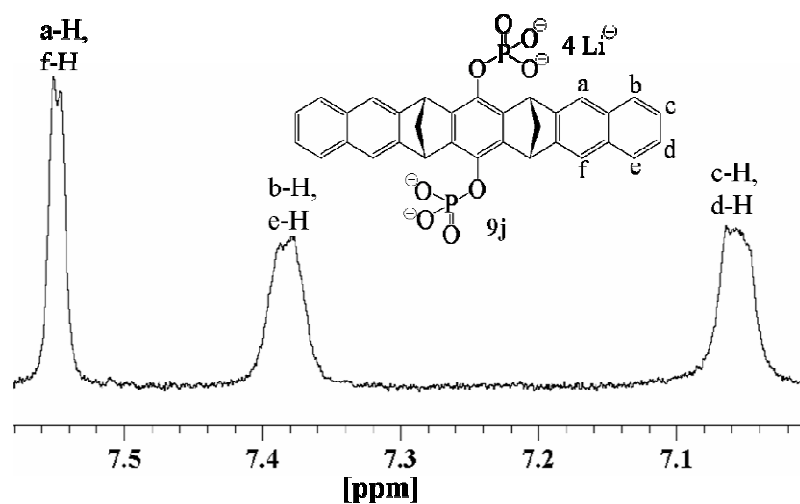
$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.00$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5'-\text{H}, 5''-\text{H}) [\text{ppm}] = -0.02, -0.14$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.56$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (8-\text{H}) [\text{ppm}] = 3.14$$

\* Grenze des 95% - Konfidenzintervalls aus der nichtlinearen Regression der Signale des Protons 1'-H.

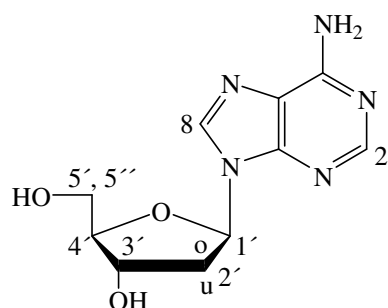


**Abbildung 4.17**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.13 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit ATP (**68**) ( $[\mathbf{68}]_0 = 1.07 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.

$$\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 2.5 \text{ Hz}$$

**68@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.48 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.68 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.30, 4.34 (2 m, 2 H, **68**, 5'-H, 5''-H), 4.39 (m, 1 H, **68**, 4'-H), 4.53 (t, 1 H, **68**, 3'-H), 5.11 (s(br), 1 H, **68**, 8-H), 5.68 (d, 1 H, **68**, 1'-H), 7.98 (s(br), 1 H, **68**, 2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 17-H, 18-H), n. d. (**68**, 2'-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	349.08
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	0.82
Substrat	DA ( <b>70</b> )	$m_S$ [mg]	0.73


 $\delta_0(1'\text{-H})$  [ppm] = 6.484

 $\delta_0(3'\text{-H})$  [ppm] = 4.650

 $\delta_0(4'\text{-H})$  [ppm] = 4.186

 $\delta_0(5'\text{-H}, 5''\text{-H})$  [ppm] =

3.777, 3.838

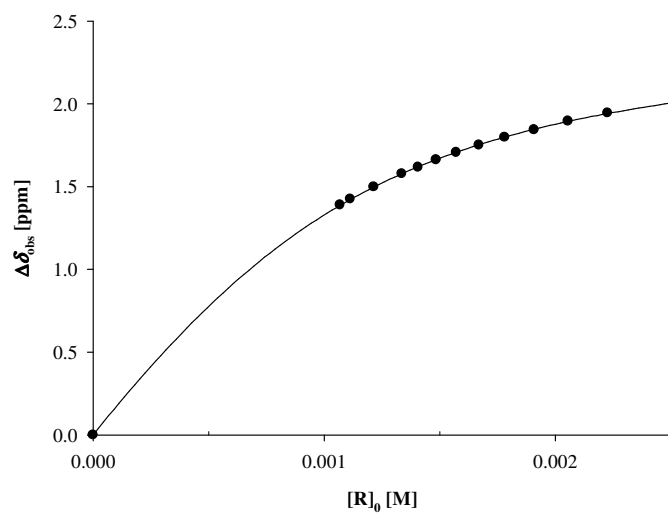
 $\delta_0(2\text{-H})$  [ppm] = 8.323

 $\delta_0(8\text{-H})$  [ppm] = 8.242

 $V_0$  [mL] = 2

 $[S]_0$  [mM] = 1.04

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}(2\text{-H})$	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.23	6.377	1.946	1.942
0.65	2.05	6.426	1.897	1.895
0.70	1.91	6.478	1.844	1.847
0.75	1.78	6.524	1.798	1.800
0.80	1.67	6.571	1.751	1.754
0.85	1.57	6.616	1.707	1.708
0.90	1.48	6.660	1.663	1.664
0.95	1.41	6.705	1.617	1.620
1.00	1.34	6.744	1.579	1.578
1.10	1.21	6.824	1.498	1.498
1.20	1.11	6.897	1.426	1.423
1.25	1.07	6.933	1.390	1.387
1.30	1.03	-	-	-



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 3152 \pm 544$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(1'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.98$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(3'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.14$$

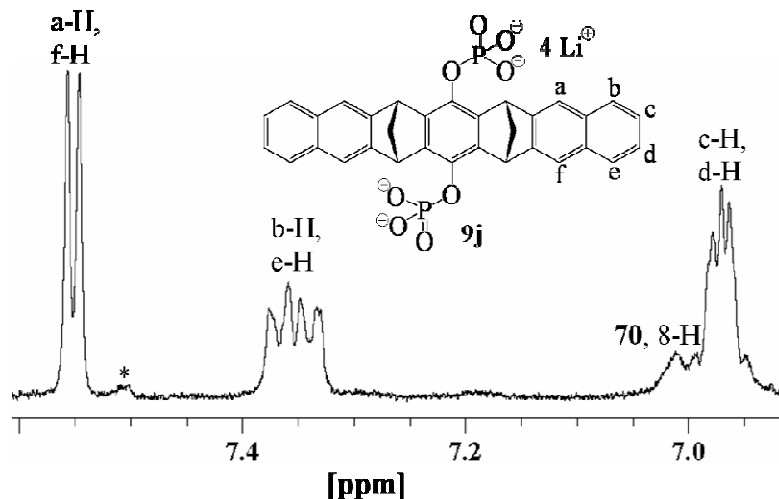
$$\Delta\delta_{\text{max}}(4'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.13$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(5'\text{-H}, 5''\text{-H}) [\text{ppm}] =$$

$$- 0.01, - 0.03$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(2\text{-H}) [\text{ppm}] = 2.46$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(8\text{-H}) [\text{ppm}] = 2.15$$

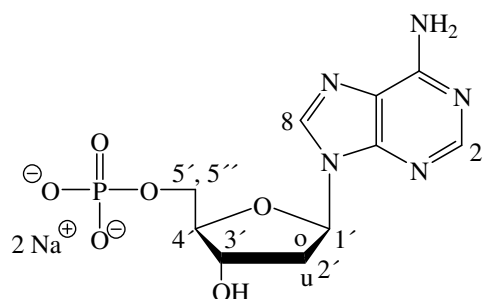


**Abbildung 4.18**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.03 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit DA (**70**) ( $[\mathbf{70}]_0 = 1.04 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.

$$\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 5.4 \text{ Hz}$$

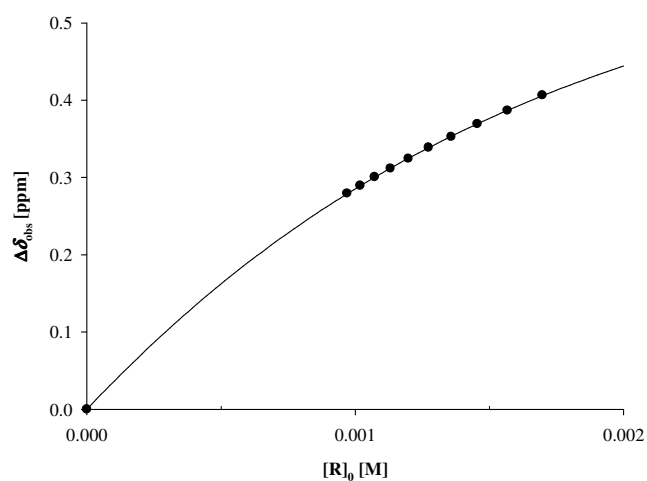
**70@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.44 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.74 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.79, 3.87 (2 dd, 2 H, **70**, 5'-H, 5''-H), 4.06 (q, 1 H, **70**, 4'-H), 4.51 (m, 1 H, **70**, 3'-H), 5.50 (t, 1 H, **70**, 1'-H), 5.86 (s(br), 1 H, **70**, 2-H), 6.09 (s(br), 1 H, **70**, 8-H), 7.31, 7.32 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 17-H), n. d. (**70**, 2'-o-H, 2'-u-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	349.08
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	0.63
Substrat	DAMP ( <b>71</b> )	$m_S$ [mg]	0.75



$\delta_0$ (1'-H) [ppm] = 6.513	$V_0$ [mL]	2
$\delta_0$ (2'-o-H) [ppm] = 2.835	$[S]_0$ [mM]	1.05
$\delta_0$ (2'-u-H) [ppm] = 2.580		
$\delta_0$ (3'-H) [ppm] = 4.719		
$\delta_0$ (4'-H) [ppm] = 4.258		
$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 8.533		
$\delta_0$ (8-H) [ppm] = 8.249		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	1.70	8.126	0.406	0.406
0.65	1.57	8.146	0.387	0.387
0.70	1.46	8.163	0.369	0.369
0.75	1.36	8.180	0.353	0.353
0.80	1.27	8.194	0.339	0.339
0.85	1.20	8.208	0.324	0.325
0.90	1.13	8.221	0.312	0.312
0.95	1.07	8.232	0.301	0.300
1.00	1.02	8.243	0.289	0.289
1.05	0.97	8.253	0.279	0.279



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 921 \pm 17$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.60$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-\text{o-H}) [\text{ppm}] = 0.05$$

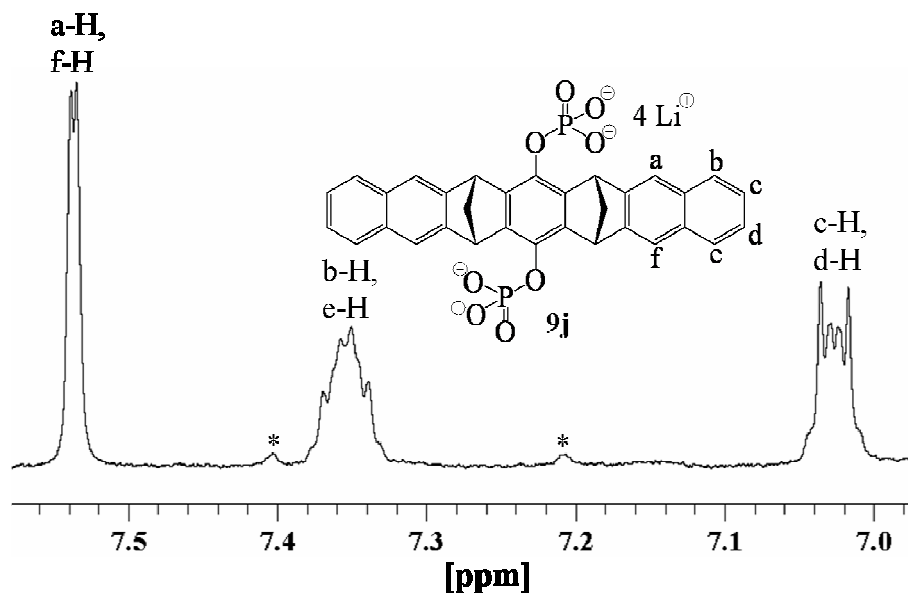
$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-\text{u-H}) [\text{ppm}] = 0.33$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.06$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.03$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.79$$

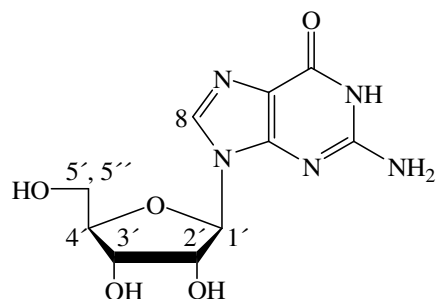
$$\Delta\delta_{\text{max}} (8-\text{H}) [\text{ppm}] = 3.44$$



**Abbildung 4.19**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 0.97 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit DAMP (**71**) ( $[\mathbf{71}]_0 = 1.05 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.

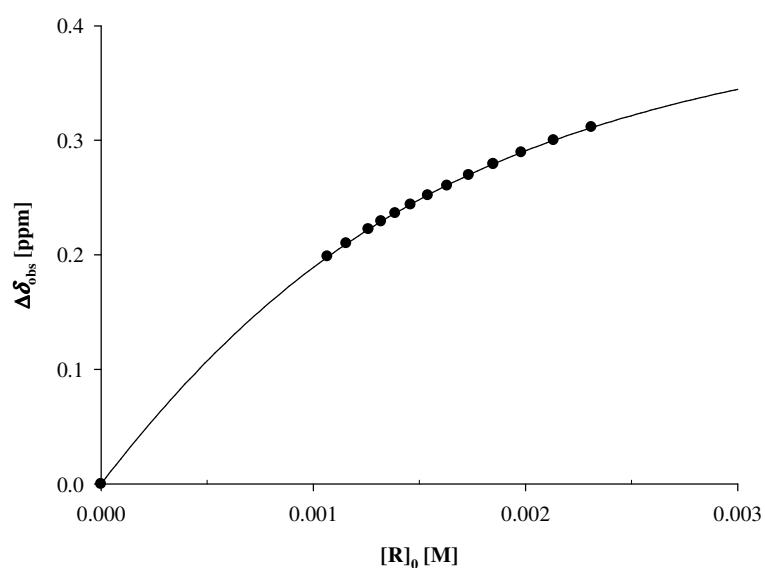
**71@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.48 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.51 (m, 1 H, **71**, 2'-u-H), 2.53 (ddd, 1 H, **71**, 2'-o-H), 2.71 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.23 (m, 1 H, **71**, 4'-H), 4.66 (m, 1 H, **71**, 3'-H), 4.81 (s(br), 1 H, **71**, 8-H), 5.91 (t, 1 H, **71**, 1'-H), 7.25, 7.27 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.74 (s, 1 H, **71**, 2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 17-H), n. d. (**71**, 5'-H, 5''-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	283.09
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	0.86
Substrat	Guanosin ( <b>72</b> )	$m_S$ [mg]	0.83



$\delta_0$ (1'-H) [ppm] = 5.908	$V_0$ [mL]	2.5
$\delta_0$ (2'-H) [ppm] = 4.729	$[S]_0$ [mM]	1.15
$\delta_0$ (3'-H) [ppm] = 4.403		
$\delta_0$ (4'-H) [ppm] = 4.229		
$\delta_0$ (5'-H, 5''-H) [ppm] = 3.812, 3.881		
$\delta_0$ (8-H) [ppm] = 7.995		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.31	5.596	0.312	0.311
0.65	2.13	5.608	0.300	0.300
0.70	1.98	5.618	0.289	0.289
0.75	1.85	5.629	0.279	0.279
0.80	1.73	5.638	0.270	0.270
0.85	1.63	5.647	0.260	0.261
0.90	1.54	5.656	0.252	0.252
0.95	1.46	5.664	0.244	0.244
1.00	1.39	5.671	0.236	0.236
1.05	1.32	5.679	0.229	0.229
1.10	1.26	5.685	0.223	0.222
1.20	1.16	5.698	0.210	0.210
1.30	1.07	5.709	0.199	0.198



$$K_a [M^{-1}] = 1117 \pm 114$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-H) [\text{ppm}] = 0.48$$

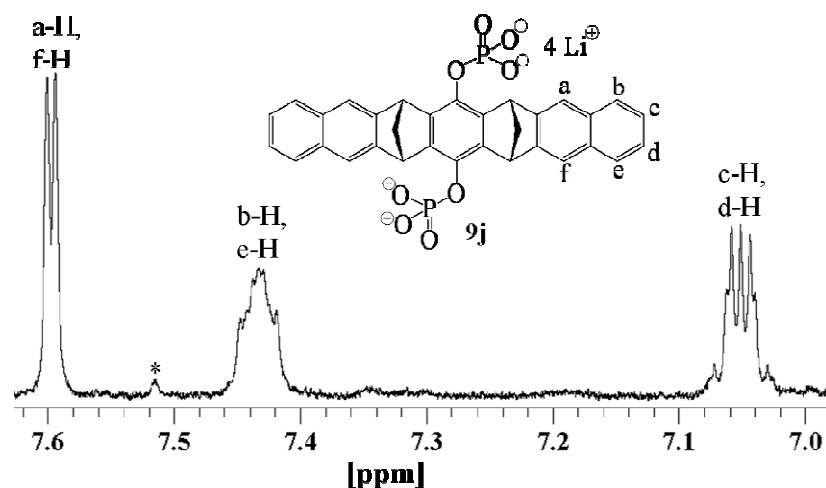
$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-H) [\text{ppm}] = 0.34$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-H) [\text{ppm}] = 0.09$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-H) [\text{ppm}] = 0.07$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5'-H, 5''-H) [\text{ppm}] = -0.06, 0.03$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (8-H) [\text{ppm}] = 0.82$$



**Abbildung 4.20**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j**

( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.07 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit Guanosin (**72**)

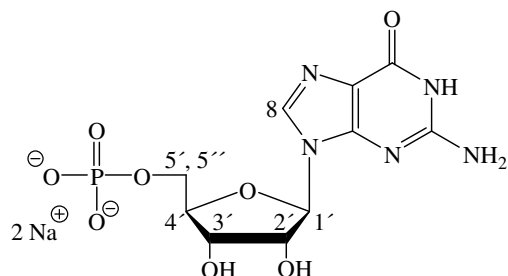
( $[\mathbf{72}]_0 = 1.15 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.

$\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 7.6 \text{ Hz}$

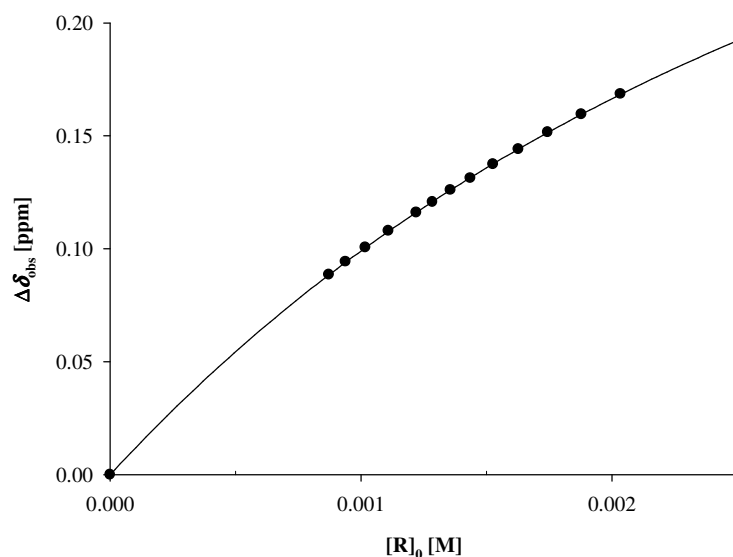
**72@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.45 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.72 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.78, 3.94 (2 dd, 2 H, **72**, 5'-H, 5''-H), 4.16 (q, 1 H, **72**, 4'-H), 4.31 (dd, 1 H, **72**, 3'-H), 4.39 (t, 1 H, **72**, 2'-H), 5.43 (d, 1 H, **72**, 1'-H), 7.18 (s(br), 1 H, **72**, 8-H), 7.34, 7.35 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 17-H).



Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	407.02
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	0.76
Substrat	GMP ( <b>73</b> )	$m_S$ [mg]	0.67
	$\delta_0$ (1'-H) = 5.932	$V_0$ [mL]	2
	$\delta_0$ (3'-H) = 4.480	$[S]_0$ [mM]	0.82
	$\delta_0$ (4'-H) = 4.317		
	$\delta_0$ (8-H) = 8.192		



$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.03	5.764	0.169	0.168
0.65	1.88	5.773	0.160	0.160
0.70	1.74	5.781	0.152	0.151
0.75	1.63	5.788	0.144	0.144
0.80	1.53	5.795	0.137	0.138
0.85	1.44	5.801	0.131	0.132
0.90	1.36	5.806	0.126	0.126
0.95	1.29	5.811	0.121	0.121
1.00	1.22	5.816	0.116	0.116
1.10	1.11	5.824	0.108	0.108
1.20	1.02	5.832	0.101	0.100
1.30	0.94	5.838	0.094	0.094
1.40	0.87	5.844	0.089	0.088



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 354 \pm 24$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.46$$

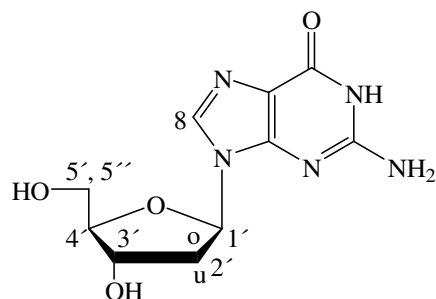
$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.07$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.02$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (8-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.37$$

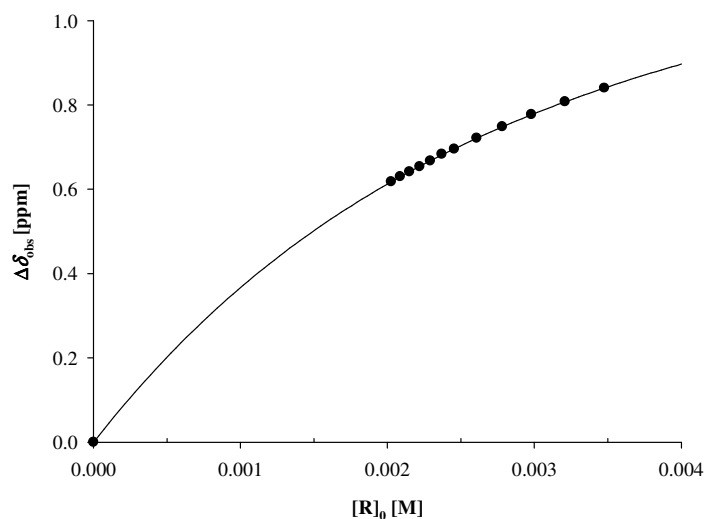
**73@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.55 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.68 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.32 (q, 1 H, **73**, 4'-H), 4.41 (dd, 1 H, **73**, 3'-H), 5.48 (d, 1 H, **73**, 1'-H), 7.82 (s(br), 1 H, **73**, 8-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 17-H, 18-H), n. d. (**73**, 2'-H, 5'-H, 5''-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	267.10
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.41
Substrat	DG ( <b>74</b> )	$m_S$ [mg]	0.64



$\delta_0$ (1'-H) [ppm] = 6.301	$V_0$ [mL]	2
$\delta_0$ (2'-o-H) [ppm] = 2.504	$[S]_0$ [mM]	1.21
$\delta_0$ (3'-H) [ppm] = 4.617		
$\delta_0$ (4'-H) [ppm] = 4.123		
$\delta_0$ (5'-H, 5''-H) [ppm] = 3.752, 3.812		
$\delta_0$ (8-H) [ppm] = 7.979		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (8-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.48	7.140	0.840	0.840
0.65	3.21	7.172	0.807	0.807
0.70	2.98	7.202	0.777	0.777
0.75	2.78	7.231	0.748	0.748
0.80	2.61	7.258	0.721	0.721
0.85	2.46	7.285	0.695	0.696
0.88	2.37	7.297	0.683	0.682
0.91	2.29	7.312	0.667	0.668
0.94	2.22	7.326	0.654	0.654
0.97	2.15	7.338	0.642	0.642
1.00	2.09	7.350	0.630	0.629
1.03	2.03	7.362	0.618	0.617



$$K_a [M^{-1}] = 488 \pm 27$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-H) [\text{ppm}] = 1.03$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-o-H) [\text{ppm}] = 0.36$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-H) [\text{ppm}] = 0.21$$

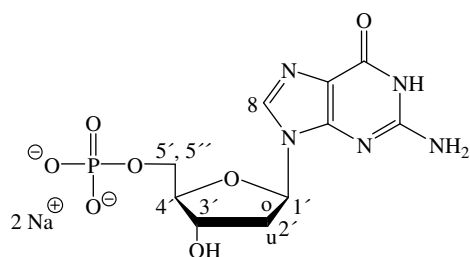
$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-H) [\text{ppm}] = 0.19$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5'-H, 5''-H) [\text{ppm}] = 0.05, 0.09$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (8-H) [\text{ppm}] = 1.48$$

**74@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.15 (ddd, 1 H, **74**, 2'-o-H), 2.49 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.64 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.66, 3.76 (2 dd, 2 H, **74**, 5'-H, 5''-H), 3.93 (q, 1 H, **74**, 4'-H), 4.41 (m, 1 H, **74**, 3'-H), 5.27 (t, 1 H, **74**, 1'-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 17-H, 18-H), n. d. (**74**, 2'-u-H).

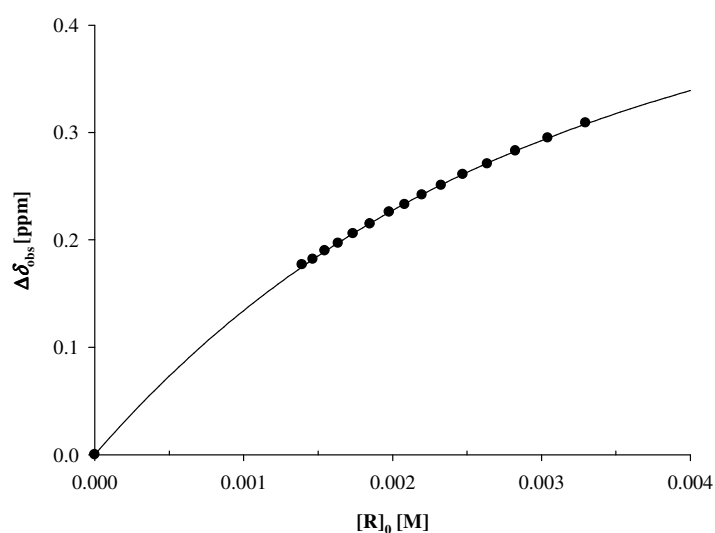
Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	436.20
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.23
Substrat	DGMP ( <b>75</b> )	$m_S$ [mg]	2.13



$\delta_0$ (1'-H) [ppm]	6.310
$\delta_0$ (2'-o-H) [ppm]	2.490
$\delta_0$ (2'-u-H) [ppm]	2.783
$\delta_0$ (3'-H) [ppm]	4.692
$\delta_0$ (4'-H) [ppm]	4.204
$\delta_0$ (5'-H, 5''-H) [ppm]	3.937
$\delta_0$ (8-H) [ppm]	8.142

$V_0$ [mL]	3.5
$[S]_0$ [mM]	1.40

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.30	6.001	0.309	0.308
0.65	3.04	6.015	0.295	0.295
0.70	2.83	6.027	0.283	0.283
0.75	2.64	6.039	0.271	0.271
0.80	2.47	6.049	0.261	0.261
0.85	2.33	6.059	0.251	0.251
0.90	2.20	6.068	0.242	0.242
0.95	2.08	6.077	0.233	0.234
1.00	1.98	6.084	0.226	0.226
1.07	1.85	6.095	0.215	0.215
1.14	1.74	6.104	0.206	0.206
1.21	1.63	6.113	0.197	0.197
1.28	1.55	6.120	0.190	0.189
1.35	1.47	6.128	0.182	0.182
1.42	1.39	6.133	0.177	0.175



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 470 \pm 28$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.58$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-\text{o-H}) [\text{ppm}] = 0.09$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-\text{u-H}) [\text{ppm}] = 0.33$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.08$$

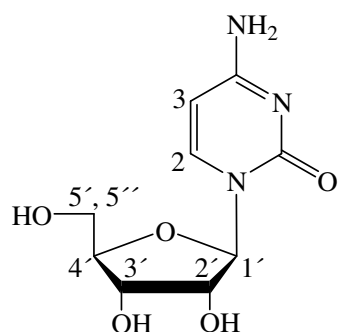
$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.05$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5'-\text{H}, 5''-\text{H}) [\text{ppm}] = -0.04$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (8-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.50$$

**75@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.40 (ddd, 1 H, **75**, 2'-o-H), 2.46 (m, 1 H, **75**, 2'-u-H), 2.48 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.67 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.98 (t, 2 H, **75**, 5'-H, 5''-H), 4.16 (m, 1 H, **75**, 4'-H), 4.61 (m, 1 H, **75**, 3'-H), 5.73 (t, 1 H, **75**, 1'-H), 7.65 (s, 1 H, **75**, 8-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 17-H, 18-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	243.22
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	0.97
Substrat	Cytidin ( <b>76</b> )	$m_S$ [mg]	0.67



$$\delta_0(1'\text{-H}) [\text{ppm}] = 5.893$$

$$\delta_0(2'\text{-H}) [\text{ppm}] = 4.296$$

$$\delta_0(5'\text{-H}, 5''\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.797, 3.910$$

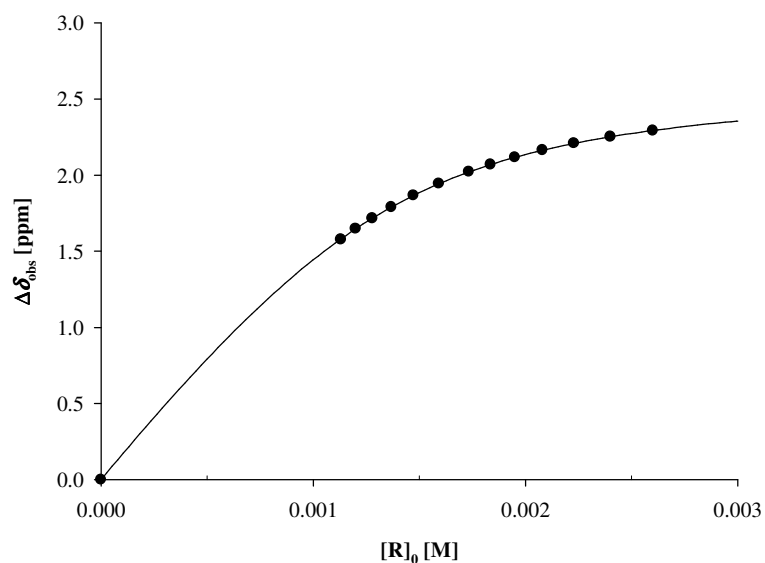
$$\delta_0(2\text{-H}) [\text{ppm}] = 7.829$$

$$\delta_0(3\text{-H}) [\text{ppm}] = 6.044$$

$$V_0 [\text{mL}] = 2$$

$$[S]_0 [\text{mM}] = 1.36$$

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}(2\text{-H})$	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.60	5.537	2.292	2.293
0.65	2.40	5.577	2.252	2.252
0.70	2.23	5.620	2.209	2.208
0.75	2.08	5.665	2.164	2.163
0.80	1.95	5.712	2.116	2.117
0.85	1.84	5.760	2.069	2.069
0.90	1.73	5.806	2.022	2.021
0.98	1.59	5.884	1.944	1.943
1.06	1.47	5.962	1.867	1.866
1.14	1.37	6.039	1.790	1.790
1.22	1.28	6.112	1.716	1.717
1.30	1.20	6.181	1.648	1.647
1.38	1.13	6.252	1.577	1.580



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 5236 \pm 418$$

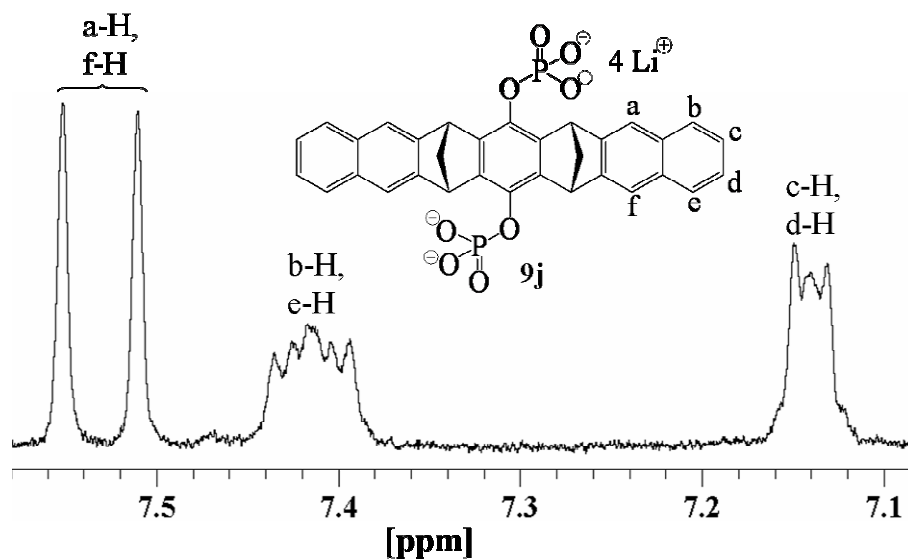
$$\Delta\delta_{\text{max}}(1'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.76$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(2'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.48$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(5'\text{-H}, 5''\text{-H}) [\text{ppm}] = -0.20, -0.21$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(2\text{-H}) [\text{ppm}] = 2.63$$

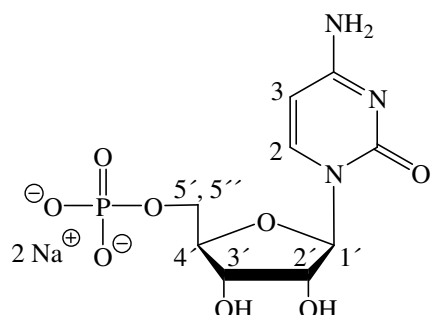
$$\Delta\delta_{\text{max}}(3\text{-H}) [\text{ppm}] = 4.73$$



**Abbildung 4.21**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.13 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit Cytidin (**76**) ( $[\mathbf{76}]_0 = 1.36 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.  
 $\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 20.5 \text{ Hz}$

**76@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_{\text{c}}$  [ppm] = 1.31 (d(br), 1 H, **76**, 3-H), 2.43 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.72 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.80 (m, 1 H, **76**, 2'-H), 3.99, 4.12 (d, dd, 2 H, **76**, 5'-H, 5''-H), 5.13 (d, 1 H, **76**, 1'-H), 5.20 (d, 1 H, **76**, 2-H), 7.27, 7.32 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 17-H, 18-H), n. d. (**76**, 3'-H, 4'-H).

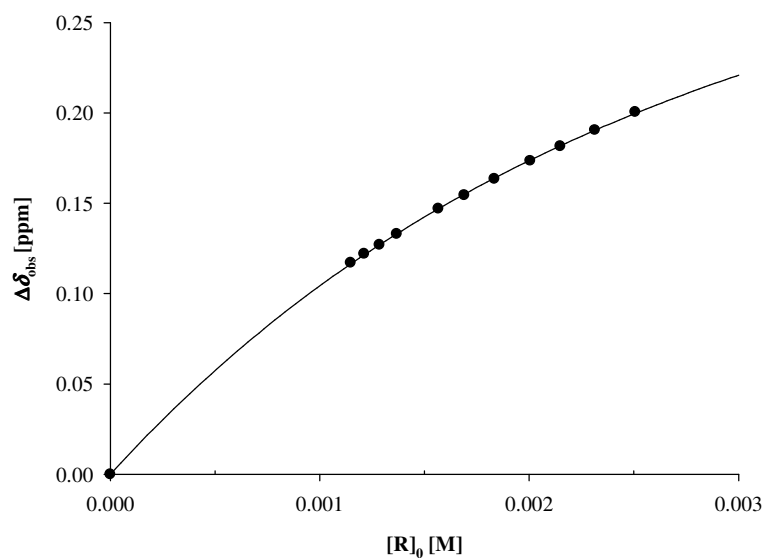
Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	323.05
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	0.94
Substrat	CMP ( <b>77</b> )	$m_S$ [mg]	1.49



$\delta_0$  (1'-H) [ppm] = 5.994  
 $\delta_0$  (2'-H) [ppm] = 4.334  
 $\delta_0$  (3'-H) [ppm] = 4.324  
 $\delta_0$  (4'-H) [ppm] = 4.233  
 $\delta_0$  (5'-H, 5''-H) [ppm] = 3.975, 4.054  
 $\delta_0$  (2-H) [ppm] = 8.079  
 $\delta_0$  (3-H) [ppm] = 6.122

$V_0$  [mL] = 4  
 $[S]_0$  [mM] = 1.10

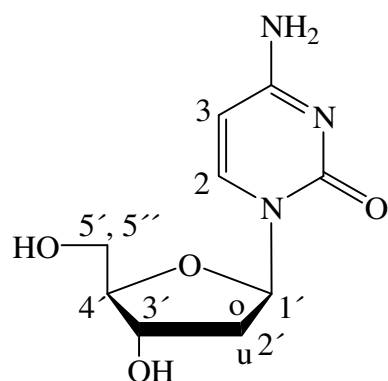
$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.51	5.793	0.201	0.200
0.65	2.31	5.803	0.190	0.190
0.70	2.15	5.812	0.182	0.182
0.75	2.01	5.820	0.173	0.174
0.82	1.83	5.830	0.163	0.164
0.89	1.69	5.839	0.154	0.155
0.96	1.57	5.847	0.147	0.147
1.10	1.37	5.861	0.133	0.133
1.17	1.29	5.867	0.127	0.127
1.24	1.21	5.872	0.122	0.121
1.31	1.15	5.877	0.117	0.116



$K_a$  [ $M^{-1}$ ] =  $444 \pm 11$   
 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (1'-H) [ppm] = 0.43  
 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (2'-H) [ppm] = 0.14  
 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (3'-H) [ppm] = 0.18  
 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (4'-H) [ppm] = 0.05  
 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (5'-H, 5''-H) [ppm] = -0.14, -0.17  
 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (2-H) [ppm] = 1.74  
 $\Delta\delta_{\text{max}}$  (3-H) [ppm] = 2.72

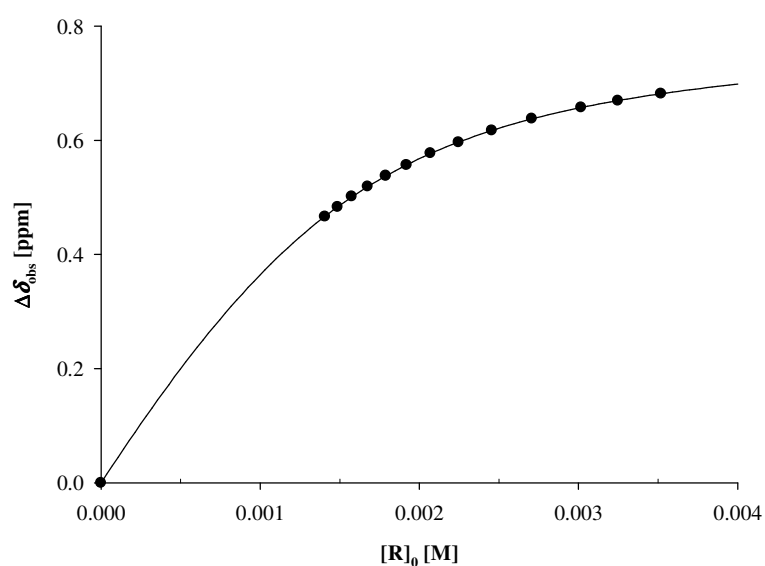
**77@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.52 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.63 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.40 (s(br), 1 H, **77**, 3-H), 4.15, 4.20 (2 ddd, 2 H, **77**, 5'-H, 5''-H), 4.14 (dd, 1 H, **77**, 3'-H), 4.18 (m, 1 H, **77**, 4'-H), 4.19 (t, 1 H, **77**, 2'-H), 5.57 (d, 1 H, **77**, 1'-H), 6.34 (d, 1 H, **77**, 2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 17-H, 18-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	245.10
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.42
Substrat	DC ( <b>78</b> )	$m_S$ [mg]	1.84



$\delta_0$ (1'-H) [ppm]	= 6.260	$V_0$ [mL]	5
$\delta_0$ (2'-u-H) [ppm]	= 2.415	$[S]_0$ [mM]	1.49
$\delta_0$ (2'-o-H) [ppm]	= 2.289		
$\delta_0$ (3'-H) [ppm]	= 4.421		
$\delta_0$ (5'-H v 5''-H) [ppm]	= 3.740		
$\delta_0$ (2-H) [ppm]	= 7.815		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.52	5.578	0.682	0.682
0.65	3.25	5.591	0.669	0.670
0.70	3.02	5.603	0.658	0.657
0.78	2.71	5.622	0.638	0.637
0.86	2.45	5.643	0.617	0.617
0.94	2.25	5.664	0.596	0.597
1.02	2.07	5.683	0.577	0.577
1.10	1.92	5.703	0.557	0.557
1.18	1.79	5.722	0.538	0.538
1.26	1.68	5.741	0.519	0.519
1.34	1.58	5.759	0.501	0.501
1.42	1.49	5.777	0.483	0.483
1.50	1.41	5.794	0.466	0.467



$$K_a [M^{-1}] = 2640 \pm 39$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-H) [\text{ppm}] = 0.80$$

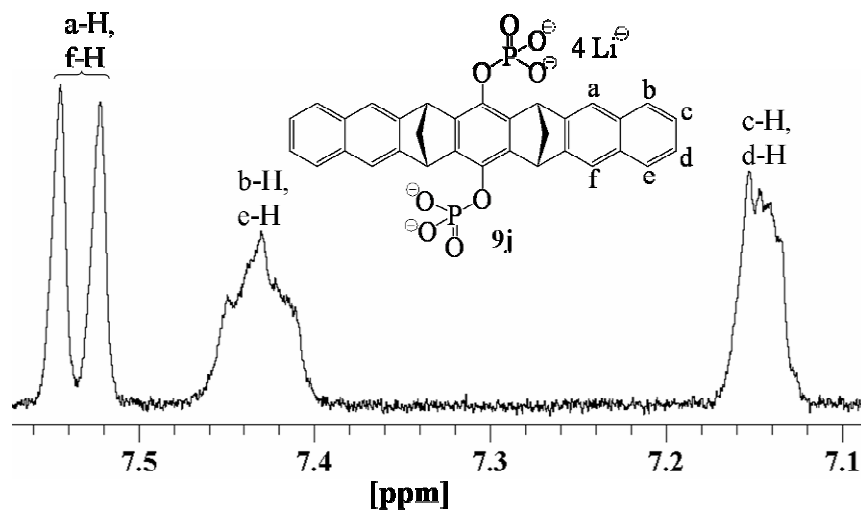
$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-o-H) [\text{ppm}] = 0.49$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-u-H) [\text{ppm}] = 0.19$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-H) [\text{ppm}] = 0.11$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5'-H \text{ v } 5''-H) [\text{ppm}] = -0.18$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2-H) [\text{ppm}] = 2.51$$



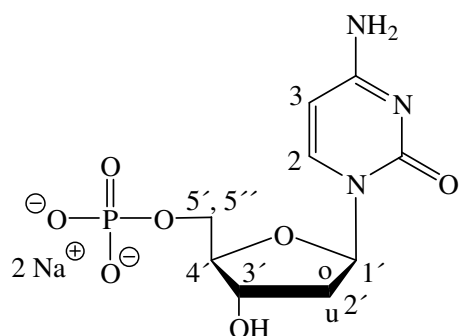
**Abbildung 4.22**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.41 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit DC (**78**) ( $[\mathbf{78}]_0 = 1.49 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.

$$\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 11.2 \text{ Hz}$$

**78@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 1.80 (m, 1 H, **78**, 2'-o-H), 2.22 (m, 1 H, **78**, 2'-u-H), 2.43 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.72 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.92 (m, 1 H, **78**, 5'-H v 5''-H), 4.31 (q, 1 H, **78**, 3'-H), 5.31 (d, 1 H, **78**, 2-H), 5.46 (t, 1 H, **78**, 1'-H), 7.22, 7.26 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 17-H), n. d. (**78**, 3-H, 4'-H, 5'-H v 5''-H).

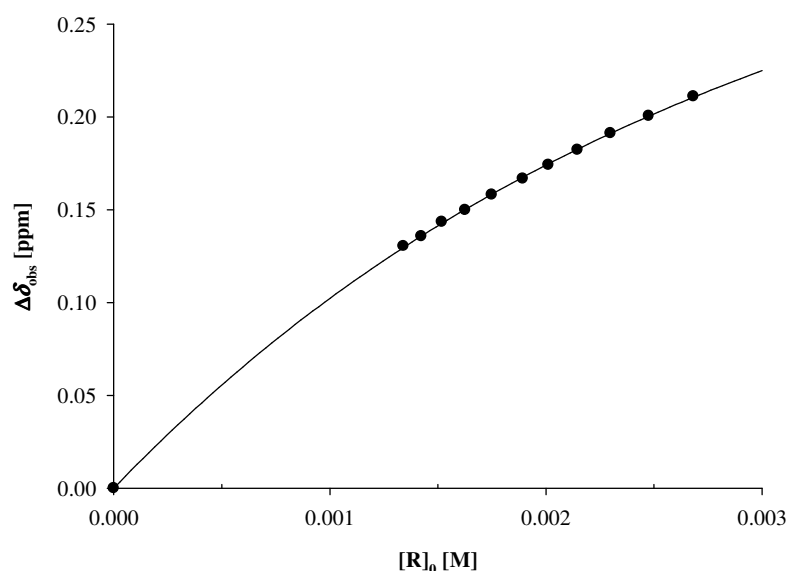


Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	291.06
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.00
Substrat	DCMP ( <b>79</b> )	$m_S$ [mg]	1.67



$\delta_0$ (1'-H) [ppm]	6.325	$V_0$ [mL]	4
$\delta_0$ (2'-u-H) [ppm]	2.387	$[S]_0$ [mM]	1.38
$\delta_0$ (2'-o-H) [ppm]	2.311		
$\delta_0$ (3'-H) [ppm]	4.548		
$\delta_0$ (4'-H) [ppm]	4.151		
$\delta_0$ (2-H) [ppm]	8.037		
$\delta_0$ (3-H) [ppm]	6.108		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.68	6.114	0.211	0.211
0.65	2.48	6.124	0.201	0.200
0.70	2.30	6.133	0.191	0.191
0.75	2.15	6.142	0.182	0.183
0.80	2.01	6.150	0.174	0.175
0.85	1.89	6.158	0.167	0.168
0.92	1.75	6.167	0.158	0.158
0.99	1.63	6.175	0.150	0.150
1.06	1.52	6.181	0.144	0.143
1.13	1.42	6.189	0.136	0.136
1.20	1.34	6.194	0.130	0.130



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 428 \pm 21$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.46$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-\text{o-H}) [\text{ppm}] = 0.23$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-\text{u-H}) [\text{ppm}] = 0.09$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.08$$

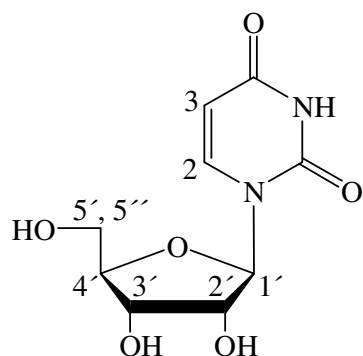
$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-\text{H}) [\text{ppm}] = 0.06$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2-\text{H}) [\text{ppm}] = 1.67$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3-\text{H}) [\text{ppm}] = 2.70$$

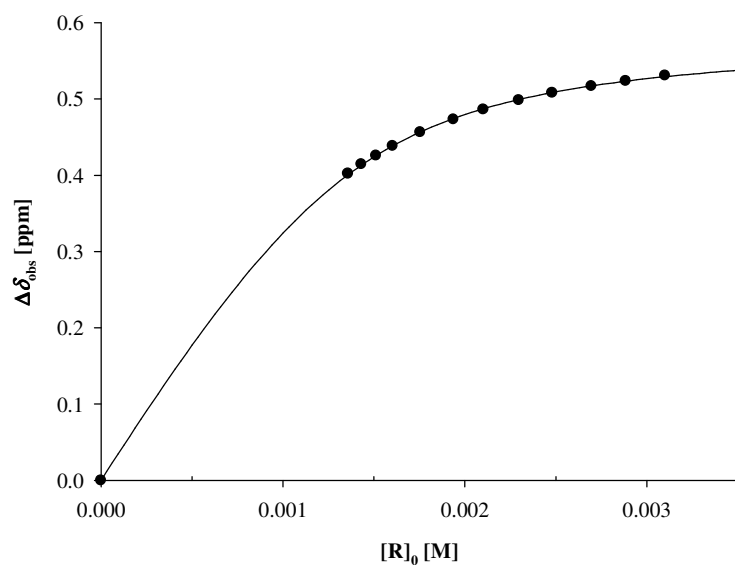
**79@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.08 (m, 1 H, **79**, 2'-o-H), 2.30 (ddd, 1 H, **79**, 2'-u-H), 2.47 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.67 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.40 (s(br), 1 H, **79**, 3-H), 4.09 (m, 1 H, **79**, 4'-H), 4.47 (t, 1 H, **79**, 3'-H), 5.87 (t, 1 H, **79**, 1'-H), 6.37 (d, 1 H, **79**, 2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 17-H, 18-H), n. d. (**79**, 5'-H, 5''-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	244.07
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.16
Substrat	Uridin ( <b>80</b> )	$m_S$ [mg]	1.36



$\delta_0$ (1'-H) [ppm]	= 5.903	$V_0$ [mL]	4
$\delta_0$ (2'-H) [ppm]	= 4.341	$[S]_0$ [mM]	1.38
$\delta_0$ (3'-H) [ppm]	= 4.215		
$\delta_0$ (5'-H v 5''-H) [ppm]	= 3.895		
$\delta_0$ (2-H) [ppm]	= 7.861		
$\delta_0$ (3-H) [ppm]	= 5.886		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.10	5.372	0.531	0.529
0.65	2.88	5.379	0.524	0.523
0.69	2.70	5.386	0.517	0.517
0.75	2.48	5.395	0.508	0.509
0.81	2.30	5.405	0.499	0.499
0.89	2.10	5.417	0.486	0.487
0.96	1.94	5.430	0.473	0.474
1.06	1.76	5.447	0.456	0.457
1.16	1.60	5.465	0.438	0.439
1.23	1.51	5.477	0.426	0.426
1.30	1.43	5.489	0.414	0.413
1.37	1.36	5.501	0.402	0.401



$$K_a [M^{-1}] = 5390 \pm 203^*$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-H) [\text{ppm}] = 0.58$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-H) [\text{ppm}] = 0.18$$

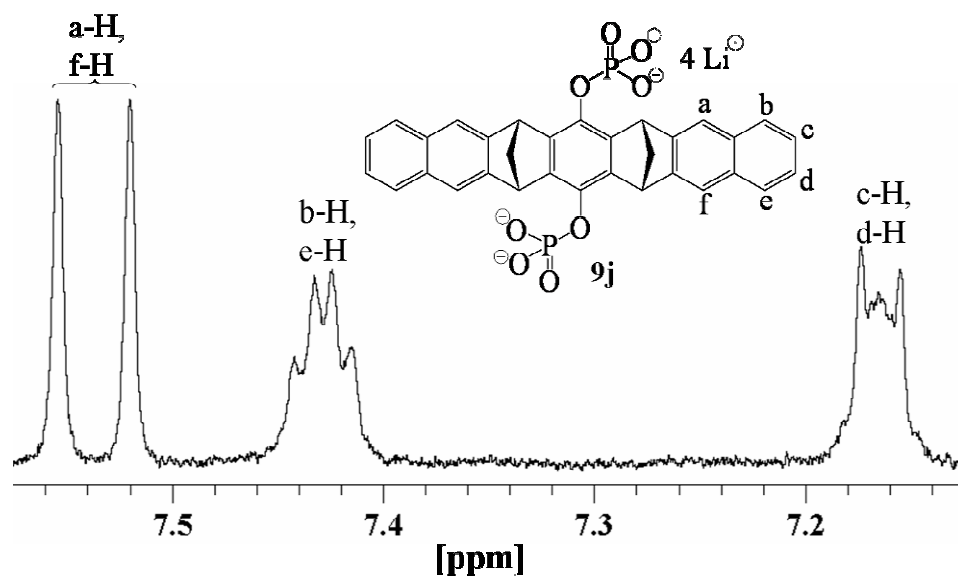
$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-H) [\text{ppm}] = -0.04$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5'-H \text{ v } 5''-H) [\text{ppm}] = -0.25$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2-H) [\text{ppm}] = 2.74$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3-H) [\text{ppm}] = 4.80$$

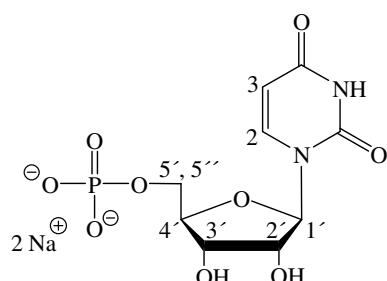
\* Grenze des 95% - Konfidenzintervalls aus der nichtlinearen Regression der Signale des Protons 1'-H.



**Abbildung 4.23**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.36 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit Uridin (**80**) ( $[\mathbf{80}]_0 = 1.38 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.  
 $\delta_{\text{a-H}} - \delta_{\text{f-H}} = 17.2 \text{ Hz}$

**80@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_{\text{c}}$  [ppm] = 1.09 (d(br), 1 H, **80**, 3-H), 2.45 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.72 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.14 (dd, 1 H, **80**, 5'-H v 5''-H), 4.16 (dd, 1 H, **80**, 2'-H), 4.25 (dd, 1 H, **80**, 3'-H), 5.12 (d(br), 1 H, **80**, 2-H), 5.32 (d, 1 H, **80**, 1'-H), 7.28, 7.33 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 17-H), n. d. (**80**, 4'-H, 5'-H v 5''-H).

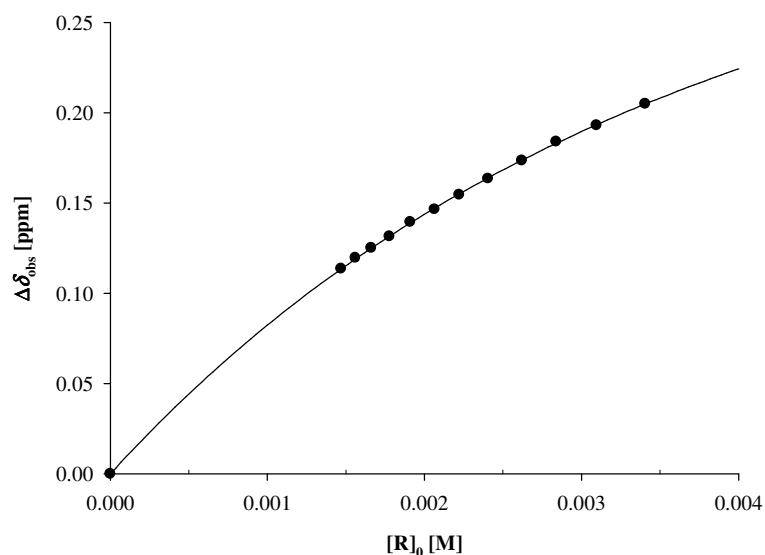
Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	368.00
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.27
Substrat	UMP ( <b>81</b> )	$m_S$ [mg]	2.45



$\delta_0$  (1'-H) [ppm] = 5.986  
 $\delta_0$  (2'-H) [ppm] = 4.407  
 $\delta_0$  (3'-H) [ppm] = 4.351  
 $\delta_0$  (4'-H) [ppm] = 4.248  
 $\delta_0$  (5'-H, 5''-H) [ppm] = 3.965,  
 4.025  
 $\delta_0$  (2-H) [ppm] = 8.095

$V_0$  [mL] = 4  
 $[S]_0$  [mM] = 1.65

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (1'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.41	5.781	0.205	0.205
0.66	3.10	5.793	0.193	0.193
0.72	2.84	5.802	0.184	0.183
0.78	2.62	5.812	0.174	0.174
0.85	2.40	5.822	0.164	0.164
0.92	2.22	5.831	0.155	0.155
0.99	2.06	5.839	0.147	0.147
1.07	1.91	5.846	0.140	0.139
1.15	1.78	5.854	0.132	0.132
1.23	1.66	5.861	0.125	0.125
1.31	1.56	5.866	0.120	0.119
1.39	1.47	5.872	0.114	0.114



$$K_a [M^{-1}] = 343 \pm 20^*$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1'-H) [\text{ppm}] = 0.43$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'-H) [\text{ppm}] = 0.10$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'-H) [\text{ppm}] = 0.05$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'-H) [\text{ppm}] = 0.05$$

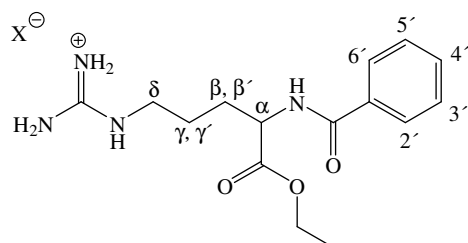
$$\Delta\delta_{\text{max}} (5'-H, 5''-H) [\text{ppm}] = -0.20, -0.23$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2-H) [\text{ppm}] = 2.01$$

\* Grenze des 95% - Konfidenzintervalls aus der nichtlinearen Regression der Signale des Protons 1'-H.

**81@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.48 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.68 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.19 (m, 1 H, **81**, 4'-H), 4.20, 4.22 (2 ddd, 2 H, **81**, 5'-H, 5''-H), 4.30 (t, 1 H, **81**, 3'-H), 4.31 (t, 1 H, **81**, 2'-H), 5.55 (d, 1 H, **81**, 1'-H), 6.08 (s(br), 1 H, **81**, 2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 17-H, 18-H), n. d. (**81**, 3-H).

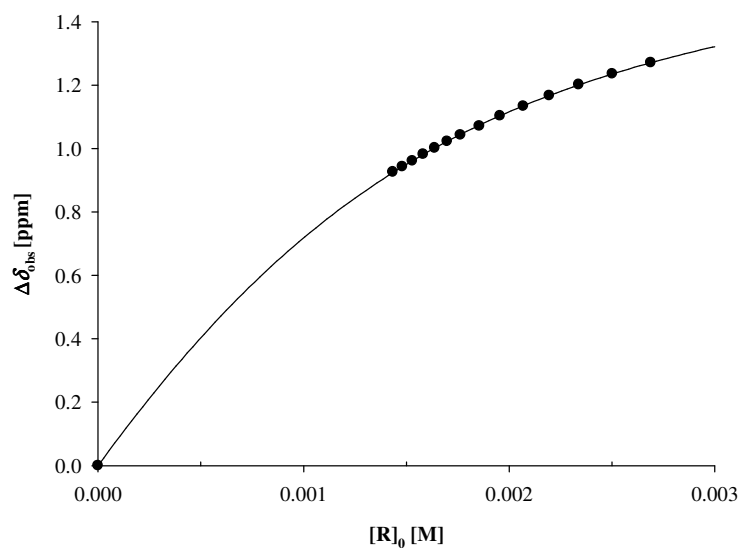
Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	342.15
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.00
Substrat	<i>N</i> -Benzoyl-L-Arginin- ethylester-hydrochlorid ( <b>94</b> )	$m_S$ [mg]	1.79



X<sup>−</sup>: im Phosphatpuffer  
hauptsächlich  $\text{HPO}_3^{2-}$

$\delta_0$ ( $\alpha$ -H) [ppm] = 4.592	$V_0$ [mL]	4
$\delta_0$ ( $\beta$ -H, $\beta'$ -H) [ppm] = 1.918, 2.046	$[S]_0$ [mM]	1.29
$\delta_0$ ( $\gamma$ -H, $\gamma'$ -H) [ppm] = 1.739		
$\delta_0$ ( $\delta$ -H) [ppm] = 3.248		
$\delta_0$ ( $\text{OCH}_2$ ) [ppm] = 4.250		
$\delta_0$ ( $\text{CH}_3$ ) [ppm] = 1.269		
$\delta_0$ ( $2'$ -H, $6'$ -H) [ppm] = 7.786		
$\delta_0$ ( $3'$ -H, $5'$ -H) [ppm] = 7.540		
$\delta_0$ ( $4'$ -H) [ppm] = 7.642		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}} (\delta\text{-H})$	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.600	2.69	1.977	1.271	1.271
0.645	2.50	2.012	1.236	1.235
0.690	2.34	2.046	1.202	1.201
0.735	2.20	2.081	1.167	1.167
0.780	2.07	2.114	1.134	1.135
0.825	1.96	2.145	1.103	1.104
0.870	1.85	2.177	1.071	1.073
0.915	1.76	2.205	1.043	1.045
0.950	1.70	2.225	1.023	1.023
0.985	1.64	2.246	1.002	1.002
1.020	1.58	2.266	0.982	0.981
1.055	1.53	2.287	0.961	0.961
1.090	1.48	2.305	0.943	0.942
1.125	1.43	2.322	0.926	0.924



$$K_a [M^{-1}] = 1418 \pm 15$$

$$\Delta\delta_{\max} (\alpha\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.90$$

$$\Delta\delta_{\max} (\beta\text{-H}, \beta'\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.24, 1.28$$

$$\Delta\delta_{\max} (\gamma\text{-H}, \gamma'\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.60, 1.67$$

$$\Delta\delta_{\max} (\delta\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.78$$

$$\Delta\delta_{\max} (\text{OCH}_2) [\text{ppm}] = 0.17$$

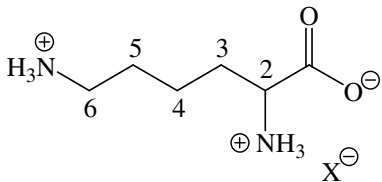
$$\Delta\delta_{\max} (\text{CH}_3) [\text{ppm}] = 0.11$$

$$\Delta\delta_{\max} (2'\text{-H}, 6'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.15$$

$$\Delta\delta_{\max} (3'\text{-H}, 5'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.08$$

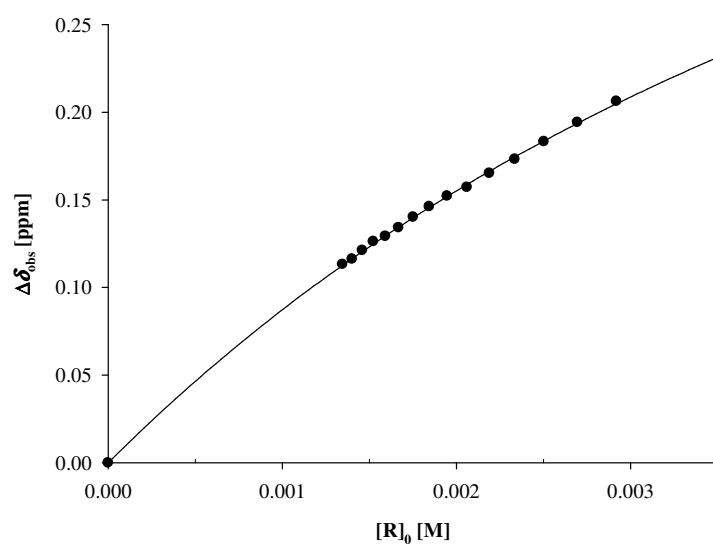
$$\Delta\delta_{\max} (4'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.08$$

**94@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 0.06, 0.14 (2 s(br), 2 H, **94**,  $\gamma\text{-H}$ ,  $\gamma'\text{-H}$ ), 0.63, 0.81 (2 s(br), 2 H, **94**,  $\beta\text{-H}$ ,  $\beta'\text{-H}$ ), 1.16 (t, 3 H, **94**,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (t, 2 H, **94**,  $\delta\text{-H}$ ), 2.43 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.67 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.69 (t, 1 H, **94**,  $\alpha\text{-H}$ ), 4.08 (q, 2 H, **94**,  $\text{OCH}_2$ ), 7.46 (t, 2 H, **94**,  $3'\text{-H}$ ,  $5'\text{-H}$ ), 7.57 (t, 1 H, **94**,  $4'\text{-H}$ ), 7.64 (d, 2 H, **94**,  $2'\text{-H}$ ,  $6'\text{-H}$ ), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 17-H, 18-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	182.08
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.09
Substrat	Lysin ( <b>88</b> )	$m_S$ [mg]	0.72
	$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 3.741	$V_0$ [mL]	3
	$\delta_0$ (3-H) [ppm] = 1.713	$[S]_0$ [mM]	1.32
	$\delta_0$ (4-H) [ppm] = 1.483		
	$\delta_0$ (4'-H) [ppm] = 1.440		
	$\delta_0$ (5-H) [ppm] = 1.891		
	$\delta_0$ (6-H) [ppm] = 3.009		

$X^-$ : im Phosphatpuffer hauptsächlich  $\text{HPO}_4^{2-}$

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (6-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.92	2.803	0.206	0.60
0.65	2.70	2.815	0.194	0.65
0.70	2.50	2.826	0.183	0.70
0.75	2.34	2.836	0.173	0.75
0.80	2.19	2.844	0.165	0.80
0.85	2.06	2.852	0.157	0.85
0.90	1.95	2.857	0.152	0.90
0.95	1.84	2.863	0.146	0.95
1.00	1.75	2.869	0.140	1.00
1.05	1.67	2.875	0.134	1.05
1.10	1.59	2.880	0.129	1.10
1.15	1.52	2.883	0.126	1.15
1.20	1.46	2.888	0.121	1.20
1.25	1.40	2.893	0.116	1.25
1.30	1.35	2.896	0.113	1.30



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 208 \pm 8$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.12$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.55$$

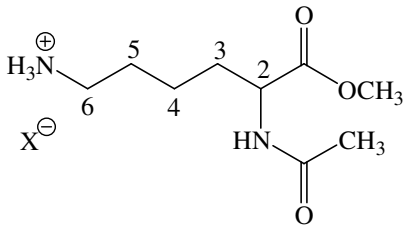
$$\Delta\delta_{\text{max}} (4\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.34$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.38$$

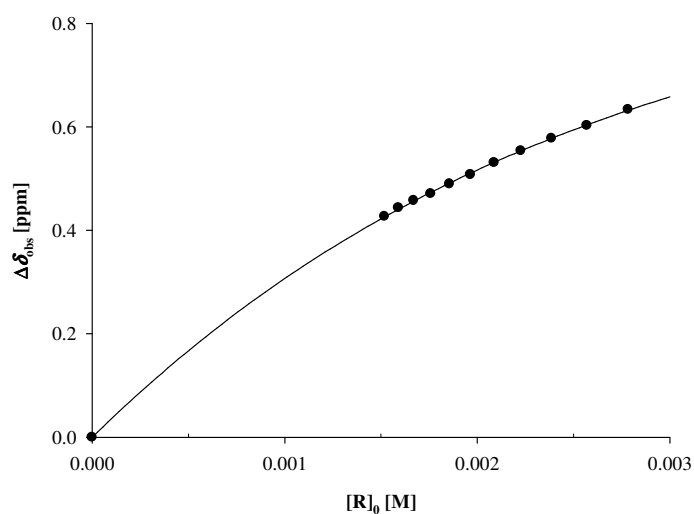
$$\Delta\delta_{\text{max}} (5\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.24$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (6\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.60$$

**88@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 1.06, 1.14 (2s(br), 2 H, **88**, 4-H, 4'-H), 1.16 (m, 2 H, **88**, 3-H), 1.65 (m, 2 H, **88**, 5-H), 2.41 (t, 2 H, **88**, 6-H), 2.51 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.61 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.62 (t, 2 H, **88**, 2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 17-H, 18-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	238.11
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.04
Substrat	AcLysOMe ( <b>89</b> )	$m_S$ [mg]	1.31
 <p>X<sup>-</sup>: im Phosphatpuffer hauptsächlich <math>\text{HPO}_3^{2-}</math></p>	$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 4.379	$V_0$ [mL]	3
	$\delta_0$ (3-H, 3'-H) [ppm] = 1.757, 1.896	$[S]_0$ [mM]	1.56
	$\delta_0$ (4-H, 4'-H) [ppm] = 1.437		
	$\delta_0$ (5-H) [ppm] = 1.676		
	$\delta_0$ (6-H) [ppm] = 2.980		
	$\delta_0$ (-NAc) [ppm] = 2.031		
	$\delta_0$ (-COOMe) [ppm] = 3.752		

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	2.78	3.745	0.634	0.632
0.65	2.57	3.776	0.603	0.604
0.70	2.39	3.801	0.578	0.578
0.75	2.23	3.825	0.554	0.554
0.80	2.09	3.848	0.531	0.531
0.85	1.96	3.871	0.508	0.511
0.90	1.86	3.889	0.490	0.491
0.95	1.76	3.908	0.471	0.473
1.00	1.67	3.921	0.458	0.456
1.05	1.59	3.935	0.444	0.441
1.10	1.52	3.952	0.427	0.426



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 558 \pm 25$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.18$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3\text{-H}, 3'\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.66, 1.73$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4\text{-H}, 4'\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.43, 1.56$$

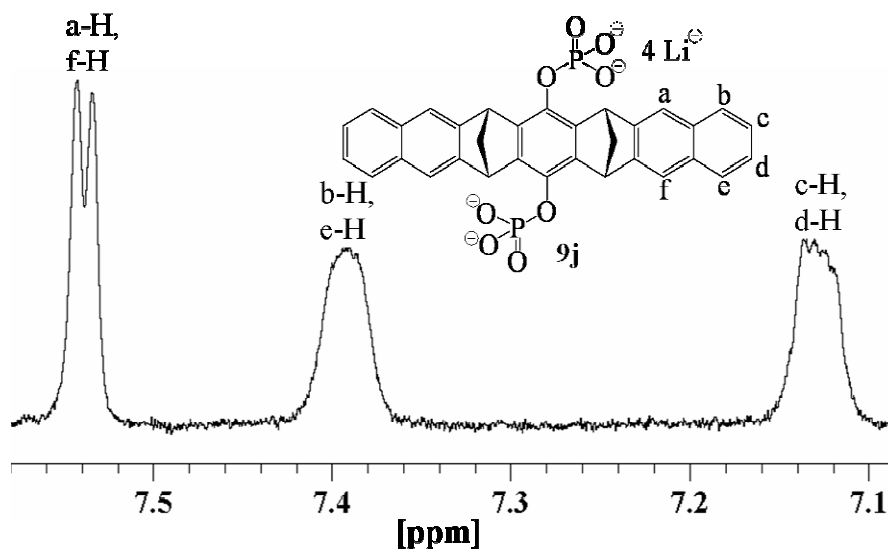
$$\Delta\delta_{\text{max}} (5\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.13$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (6\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.81$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (-\text{NAc}) [\text{ppm}] = 0.11$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (-\text{COOMe}) [\text{ppm}] = 0.22$$

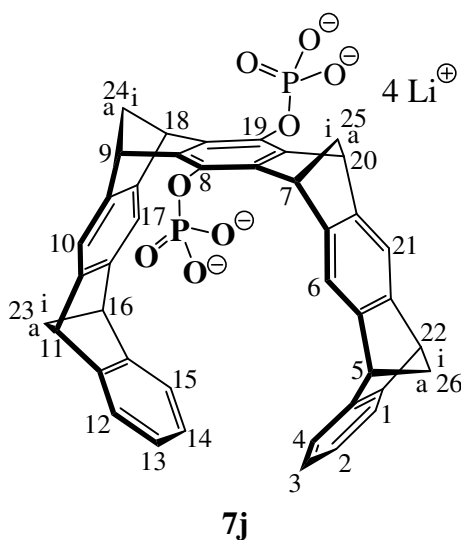




**Abbildung 4.24**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 1.52 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit AcLysOMe (**89**) ( $[\mathbf{89}]_0 = 1.56 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.  
 $\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 4.4 \text{ Hz}$

**89@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = -0.12, 0.01 (2 s(br), 2 H, **89**, 4-H, 4'-H), 0.02, 0.23 (2 s(br), 2 H, **89**, 3-H, 3'-H), 0.55 (m, 1 H, **89**, 5-H), 1.92 (s, 3 H, **89**, -NAC), 2.17 (t, 1 H, **89**, 6-H), 2.45 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.66 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.19 (dd, 1 H, **89**, 2-H), 3.53 (s, 3 H, **89**, -COOMe), 6.98, 7.00 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H).

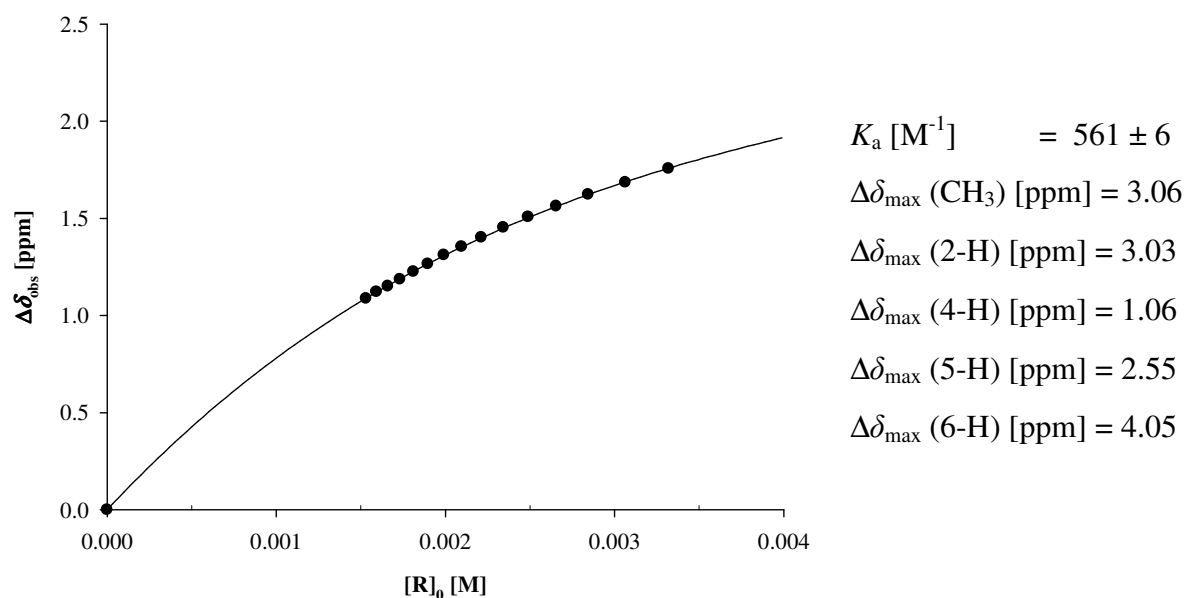
## 4.3.1.3 Titration von NMNA (82) mit dem Rezeptor 7j



Rezeptor	<b>7j</b>	$M_R$ [g/mol]	750.19
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	342.15
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.49
Substrat	NMNA ( <b>82</b> )	$m_S$ [mg]	2.05
	$\delta_0(\text{CH}_3)$ [ppm] = 4.477	$V_0$ [mL]	4
	$\delta_0(2\text{-H})$ [ppm] = 9.283	$[S]_0$ [mM]	1.48
	$\delta_0(4\text{-H})$ [ppm] = 8.897		
	$\delta_0(5\text{-H})$ [ppm] = 8.180		
	$\delta_0(6\text{-H})$ [ppm] = 8.968		

X<sup>-</sup>: im Phosphatpuffer  
hauptsächlich  $\text{HPO}_3^{2-}$

$V$ [mL]	$[R]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}(2\text{-H})$	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.60	3.32	7.526	1.757	1.758
0.65	3.06	7.598	1.685	1.688
0.70	2.84	7.659	1.624	1.622
0.75	2.66	7.720	1.563	1.561
0.80	2.49	7.776	1.507	1.504
0.85	2.34	7.830	1.453	1.450
0.90	2.21	7.881	1.402	1.400
0.95	2.10	7.929	1.354	1.352
1.00	1.99	7.972	1.311	1.308
1.05	1.90	8.017	1.266	1.266
1.10	1.81	8.057	1.226	1.226
1.15	1.73	8.096	1.187	1.189
1.20	1.66	8.132	1.151	1.154
1.25	1.59	8.161	1.122	1.121
1.30	1.53	8.195	1.088	1.089



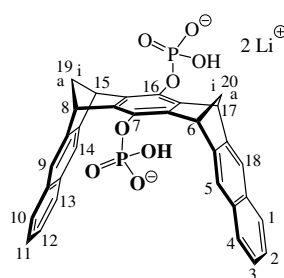
**82@9:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 1.50 (s(br), 3 H, **82**,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 (d, 2 H, 24a-H, 25a-H), 2.46 (d, 2 H, 24i-H, 25i-H), 4.05 (s, 4 H, 5-H, 11-H, 16-H, 22-H), 4.43 (s, 4 H, 7-H, 9-H, 18-H, 20-H), 4.92 (s(br), 1 H, **82**, 6-H), 5.63 (s(br), 1 H, **82**, 5-H), 6.05 (s(br), 4 H, 2-H, 3-H, 13-H, 14-H), 6.25 (s(br), 1 H, **82**, 2-H), 6.85 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 12-H, 15-H), 7.22 (s, 4 H, 6-H, 10-H, 17-H, 21-H), 7.81 (s(br), 1 H, **82**, 4-H), n. d. (23i-H, 23a-H, 26i-H, 26a-H).

### 4.3.2 $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitrationen

Zur Durchführung einer  $^1\text{H}$ -NMR-Verdünnungstitration werden Rezeptor und Substrat im Molverhältnis 1:1 eingewogen und in einer definierten Menge des verwendeten deuterierten Lösungsmittels gelöst. Diese Stammlösung wird zur Bereitung einer Verdünnungsreihe verwendet, wobei die Konzentration der Stammlösung als Startkonzentration dient, von der durch Verdünnung mit dem verwendeten Lösungsmittel fünf weitere Konzentrationen eingestellt werden, die sich je um Faktor 2 unterscheiden. Nach jedem Titrationsschritt wird ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgenommen.

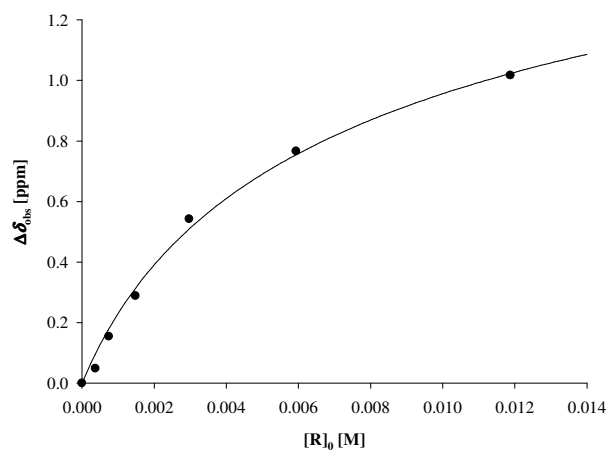
### 4.3.2.1 Bestimmung der Eigenassoziationskonstanten der Rezeptoren **9i**, **9j** und **7j** in D<sub>2</sub>O bzw. im Phosphatpuffer

Rezeptor	<b>9i</b>	$M(\mathbf{9i})$ [g/mol]	610.11
Lösungsmittel	D <sub>2</sub> O	$m(\mathbf{9i})$ [mg]	11.60
$T$ [°C]	25		



$\delta_0$ (2-H, 3-H, 11-H, 12-H) [ppm] = 7.290	$V_0$ [mL]	1.6
$\delta_0$ (1-H, 4-H, 10-H, 13-H) [ppm] = 7.636	$[\mathbf{9i}]_0$ [mM]	11.88
$\delta_0$ (5-H, 9-H, 14-H, 18-H) [ppm] = 7.667		

$[\mathbf{9i}]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
<b>(1-H, 4-H, 10-H, 13-H)</b>			
11.88	6.620	1.013	1.031
5.94	6.871	0.762	0.753
2.97	7.094	0.539	0.503
1.49	7.348	0.285	0.307
0.74	7.482	0.151	0.174
0.37	7.588	0.045	0.094



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 55 \pm 8$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}, 3\text{-H}, 11\text{-H}, 12\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.50$$

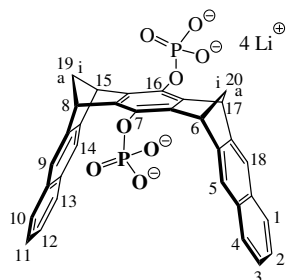
$$\Delta\delta_{\text{max}} (1\text{-H}, 4\text{-H}, 10\text{-H}, 13\text{-H}) [\text{ppm}] = 2.27$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5\text{-H}, 9\text{-H}, 14\text{-H}, 18\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.28$$

**9i@9i:** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.45 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.69 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.63 (t, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 5.37 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 5.79 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 6.39 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H).

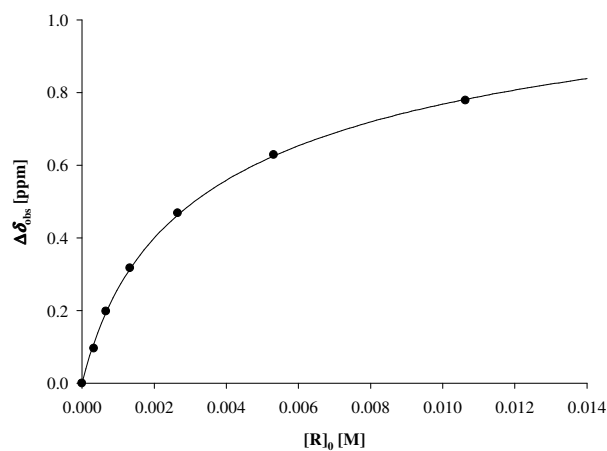
Auf die Bestimmung der  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte der Protonen 19i-H, 20i-H sowie 19a-H, 20a-H und 6-H, 8-H, 15-H, 17-H wurde verzichtet, da sie zu stark fehlerbehaftet sind.

Rezeptor	<b>9j</b>	$M(\mathbf{9j})$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$m(\mathbf{9j})$ [mg]	10.59
$T$ [°C]	25		



$\delta_0$ (19a-H, 20a-H) [ppm] = 2.373	$V_0$ [mL]	1.6
$\delta_0$ (19i-H, 20i-H) [ppm] = 2.726	$[\mathbf{9j}]_0$ [mM]	10.64
$\delta_0$ (6-H, 8-H, 15-H, 17-H) [ppm] = 4.815		
$\delta_0$ (2-H, 3-H, 11-H, 12-H) [ppm] = 7.290		
$\delta_0$ (1-H, 4-H, 10-H, 13-H) [ppm] = 7.636		
$\delta_0$ (5-H, 9-H, 14-H, 18-H) [ppm] = 7.667		

$[\mathbf{9j}]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
(1-H, 4-H, 10-H, 13-H)			
10.64	6.858	0.778	0.781
5.32	7.008	0.628	0.626
2.66	7.169	0.468	0.464
1.33	7.320	0.317	0.315
0.66	7.439	0.198	0.195
0.33	7.541	0.096	0.112



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 139 \pm 16$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (19\text{a-H}, 20\text{a-H}) [\text{ppm}] = -0.04$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (19\text{i-H}, 20\text{i-H}) [\text{ppm}] = 0.02$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (6\text{-H}, 8\text{-H}, 15\text{-H}, 17\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.10$$

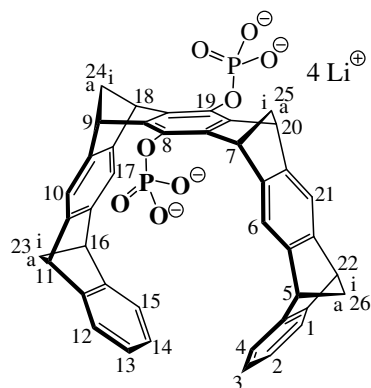
$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}, 3\text{-H}, 11\text{-H}, 12\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.95$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1\text{-H}, 4\text{-H}, 10\text{-H}, 13\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.37$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5\text{-H}, 9\text{-H}, 14\text{-H}, 18\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.74$$

**9j@9j:**  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.41 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.70 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.72 (s, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 6.27 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 6.34 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 6.92 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H).

Rezeptor	<b>7j</b>	$M(\mathbf{7j})$ [g/mol]	750.19
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$m(\mathbf{7j})$ [mg]	10.10
$T$ [°C]	25		



$$\delta_0(5\text{-H}, 11\text{-H}, 16\text{-H}, 22\text{-H}) = 4.162$$

$$\delta_0(6\text{-H}, 10\text{-H}, 17\text{-H}, 21\text{-H}) = 7.260$$

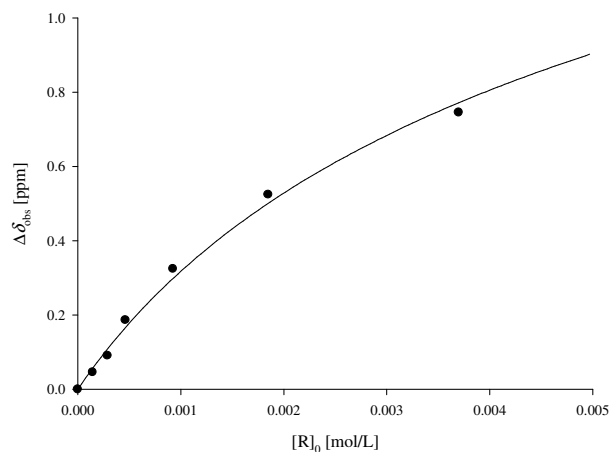
$$\delta_0(1\text{-H}, 4\text{-H}, 12\text{-H}, 15\text{-H}) = 7.142$$

$$\delta_0(2\text{-H}, 3\text{-H}, 13\text{-H}, 14\text{-H}) = 6.865$$

$$V_0 \text{ [mL]} = 2$$

$$[\mathbf{7j}]_0 \text{ [mM]} = 7.40$$

$[\mathbf{7j}]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
<b>(2-H, 3-H, 13-H, 14-H)</b>			
7.40	6.120	0.745	0.771
3.70	6.341	0.524	0.501
1.85	6.541	0.324	0.298
0.92	6.679	0.186	0.166
0.58	6.775	0.091	0.109
0.29	6.820	0.046	0.057



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 56 \pm 5$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(5\text{-H}, 11\text{-H}, 16\text{-H}, 22\text{-H}) = -0.20$$

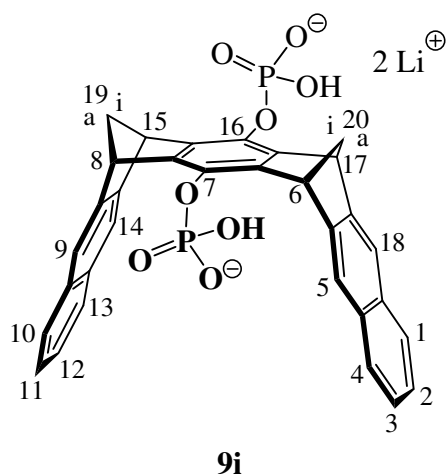
$$\Delta\delta_{\text{max}}(6\text{-H}, 10\text{-H}, 17\text{-H}, 21\text{-H}) = -0.28$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(1\text{-H}, 4\text{-H}, 12\text{-H}, 15\text{-H}) = 0.37$$

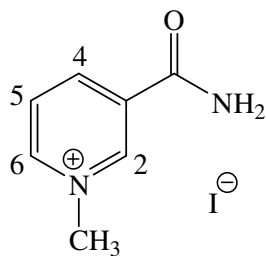
$$\Delta\delta_{\text{max}}(2\text{-H}, 3\text{-H}, 13\text{-H}, 14\text{-H}) = 2.23$$

**9@9:**  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 4.36 (s, 4 H, 5-H, 11-H, 16-H, 22-H), 4.63 (s(br), 4 H, 2-H, 3-H, 13-H, 14-H), 6.77 (s, 4 H, 1-H, 4-H, 12-H, 15-H), 7.54 (s, 4 H, 6-H, 10-H, 17-H, 21-H), n. d. (23i-H, 23a-H, 26i-H, 26a-H).

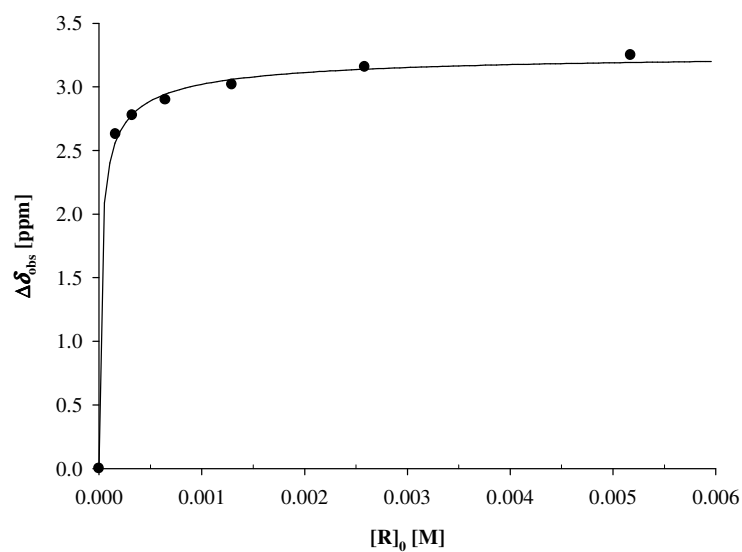
Auf die Bestimmung der  $\Delta\delta_{\text{max}}$ -Werte der Protonen 7-H, 9-H, 18-H, 20-H, sowie 24i-H, 25i-H und 24a-H, 25a-H wurde verzichtet, da sie zu stark fehlerbehaftet ist.

4.3.2.2 Titrationen mit dem Rezeptor **9i**

Rezeptor	<b>9i</b>	$M_R$ [g/mol]	610.11
Lösungsmittel	D <sub>2</sub> O	$M_S$ [g/mol]	342.15
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	6.31
Substrat	NMNA ( <b>82</b> )	$m_S$ [mg]	2.74
	$\delta_0$ (CH <sub>3</sub> ) [ppm] = 4.474	$V_0$ [mL]	2
	$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 9.279	$[R]_0$ [mM]	5.17
	$\delta_0$ (4-H) [ppm] = 8.890	$[S]_0$ [mM]	5.63
	$\delta_0$ (5-H) [ppm] = 8.175		
	$\delta_0$ (6-H) [ppm] = 8.964		



$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (4-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
5.17	5.63	5.641	3.249	3.230
2.59	2.81	5.735	3.155	3.168
1.29	1.41	5.872	3.018	3.076
0.65	0.70	5.992	2.898	2.944
0.32	0.35	6.113	2.777	2.764
0.16	0.18	6.263	2.627	2.525



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 87466 \pm 16894$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{CH}_3) [\text{ppm}] = 1.03$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.68$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.55$$

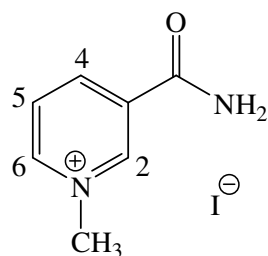
$$\Delta\delta_{\text{max}} (5\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.11$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (6\text{-H}) [\text{ppm}] = 2.30$$

**82@9i:** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C): δ<sub>c</sub> [ppm] = 2.49 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.77 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.44 (s, 3 H, **82**, -CH<sub>3</sub>), 5.07 (t(br), 1 H, **82**, 5-H), 5.34 (s(br), 1 H, **82**, 4-H), 6.67 (d(br), 1 H, **82**, 6-H), 7.01 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.20 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.43 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.60 (s, 1 H, **82**, 2-H), n. d. (6-H, 8-H, 15-H, 17-H).

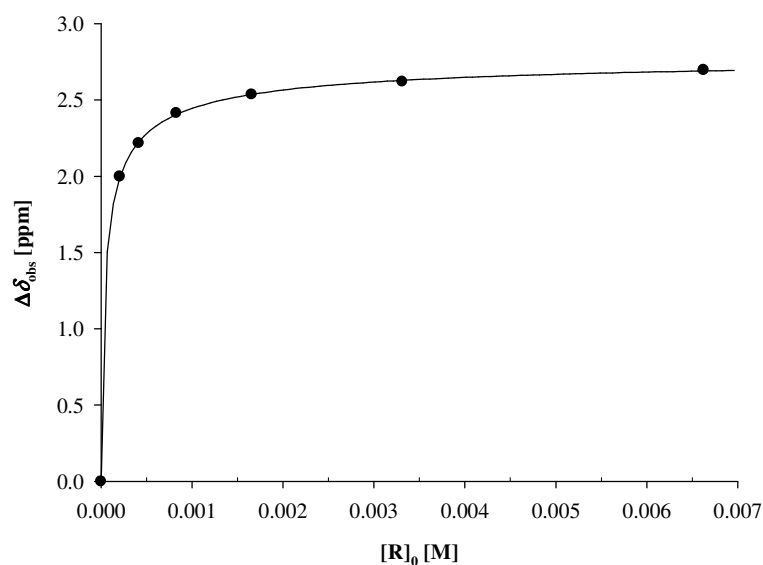


Rezeptor	<b>9i</b>	$M_R$ [g/mol]	610.11
Lösungsmittel	CD <sub>3</sub> OD	$M_S$ [g/mol]	342.15
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	8.09
Substrat	NMNA ( <b>82</b> )	$m_S$ [mg]	3.11



$\delta_0$ (CH <sub>3</sub> ) [ppm] = 4.493	$V_0$ [mL]	2
$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 9.392	$[R]_0$ [mM]	6.63
$\delta_0$ (4-H) [ppm] = 8.960	$[S]_0$ [mM]	5.89
$\delta_0$ (5-H) [ppm] = 8.204		
$\delta_0$ (6-H) [ppm] = 9.054		

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (5-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
6.63	5.89	5.507	2.697	2.690
3.31	2.95	5.583	2.620	2.629
1.66	1.47	5.668	2.536	2.537
0.83	0.74	5.790	2.413	2.405
0.41	0.37	5.986	2.217	2.226
0.21	0.19	6.205	1.998	1.995



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 34096 \pm 765$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{CH}_3) [\text{ppm}] = 1.25$$

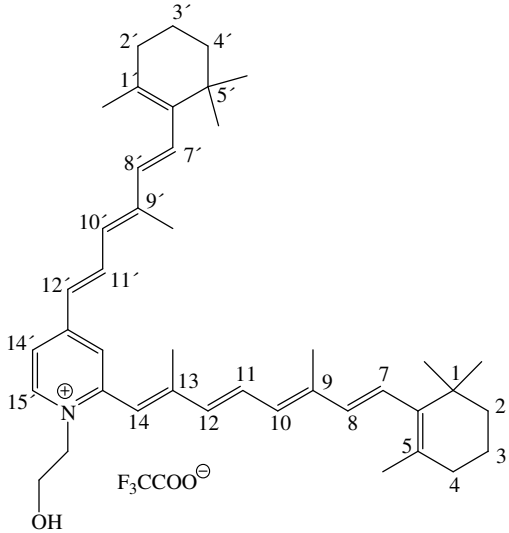
$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.54$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4\text{-H}) [\text{ppm}] = 2.50$$

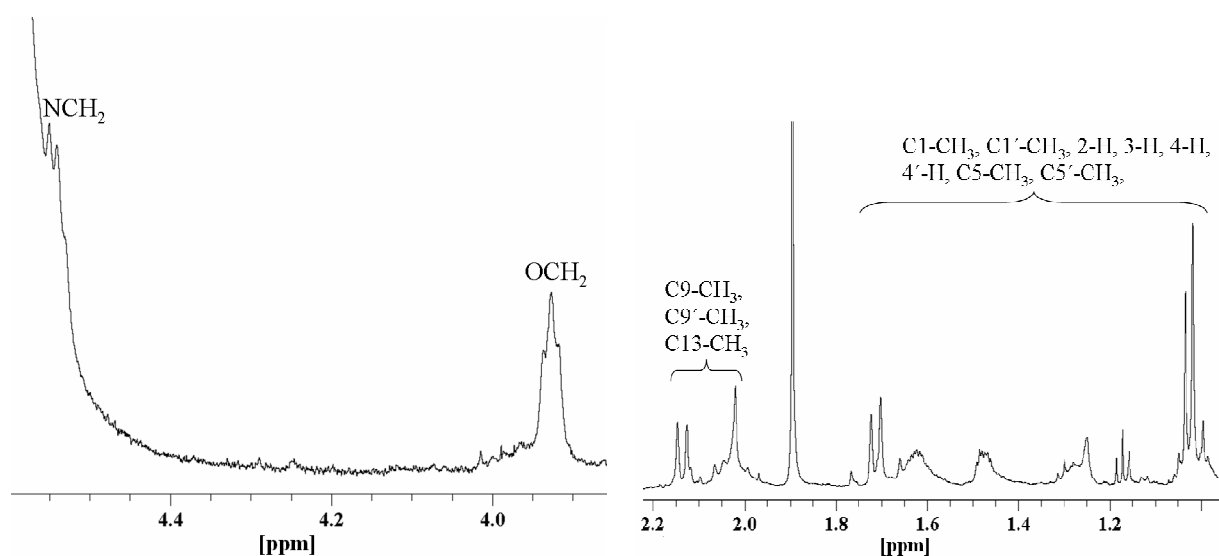
$$\Delta\delta_{\text{max}} (5\text{-H}) [\text{ppm}] = 2.78$$

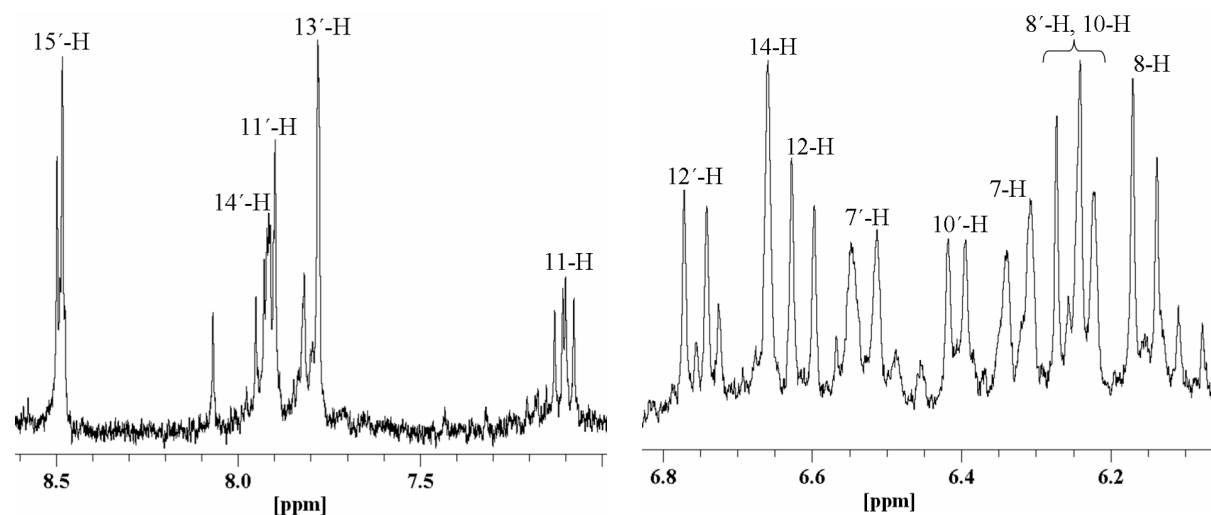
$$\Delta\delta_{\text{max}} (6\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.46$$

**82@9i:** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.37 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.77 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.24 (s, 3 H, **82**, -CH<sub>3</sub>), 4.85 (t, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 5.43 (t, 1 H, **82**, 5-H), 6.46 (d, 1 H, **82**, 4-H), 6.95 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.22 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.47 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.60 (d, 1 H, **51**, 6-H), 7.85 (s, 1 H, **82**, 2-H).

Rezeptor	<b>9i</b>	$M_R$ [g/mol]	610.11
Lösungsmittel	CD <sub>3</sub> OD/D <sub>2</sub> O (3:1)	$M_S$ [g/mol]	578.44
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	1.01
Substrat	A2E ( <b>84</b> )	$m_S$ [mg]	-
	$\delta_0$ (2'-H) [ppm] = 1.494	$V_{R,0}$ [mL]	1
	$\delta_0$ (3'-H) [ppm] = 1.622	$V_{S,0}$ [mL]	1.1
	$\delta_0$ (8-H) [ppm] = 6.155	$[R]_0$ [mM]	1.31*
	$\delta_0$ (10'-H) [ppm] = 6.406	$[S]_0$ [mM]	0.21*
	$\delta_0$ (11-H) [ppm] = 7.103		
	$\delta_0$ (11'-H) [ppm] = 7.924		
	$\delta_0$ (12-H) [ppm] = 6.613		
	$\delta_0$ (12'-H) [ppm] = 6.757		
	$\delta_0$ (13'-H) [ppm] = 7.780		
	$\delta_0$ (14-H) [ppm] = 6.659		
	$\delta_0$ (14'-H) [ppm] = 7.950		
	$\delta_0$ (15'-H) [ppm] = 8.489		
	$\delta_0$ (NCH <sub>2</sub> ) [ppm] = 4.550		
	$\delta_0$ (OCH <sub>2</sub> ) [ppm] = 3.927		

\* die Konzentrationen wurden jeweils durch Mischung der Stammlösungen von Rezeptor und Substrat sowie der verwendeten Lösungsmittelmischung eingestellt





$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  3:1, 25 °C)

Die Zuordnung erfolgte durch Vergleich des oben gezeigten Spektrums mit den aus der Literatur<sup>[139]</sup> bekannten  $^1\text{H}$ -NMR-Daten in  $\text{CD}_3\text{OD}$

$[\text{R}]_0$ [mM]	$[\text{S}]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (15'-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
0.314	0.207	8.114	0.375	0.374
0.016	0.106	8.245	0.244	0.247
0.081	0.054	8.334	0.155	0.149
0.041	0.027	8.415	0.074	0.084
0.021	0.014	8.436	0.053	0.045

$$K_a [\text{M}^{-1}] = 2195 \pm 275$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.00$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3'\text{-H}) [\text{ppm}] = -0.05$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (8\text{-H}) [\text{ppm}] = -0.04$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (10'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.11$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (11\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.05$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (11'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.65$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (12\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.29$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (12'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.47$$

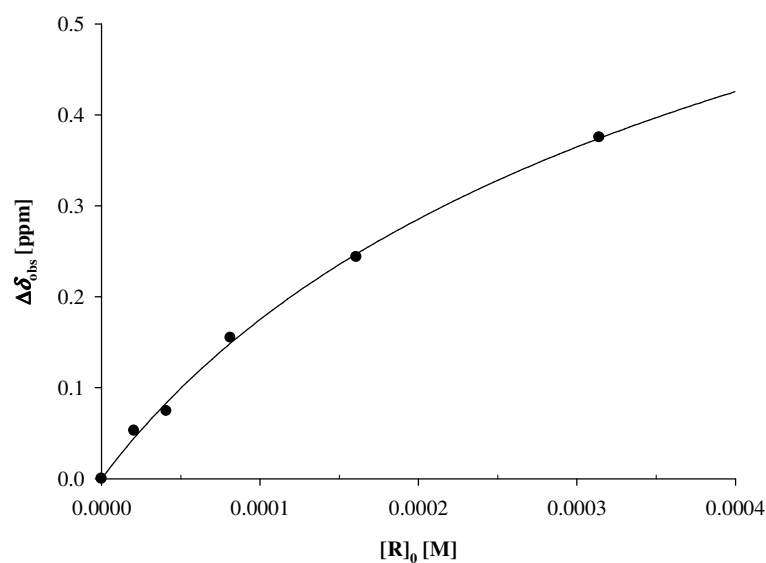
$$\Delta\delta_{\text{max}} (13'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.91$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (14\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.29$$

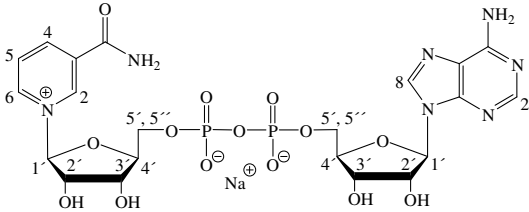
$$\Delta\delta_{\text{max}} (15'\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.10$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{NCH}_2) [\text{ppm}] = 0.29$$

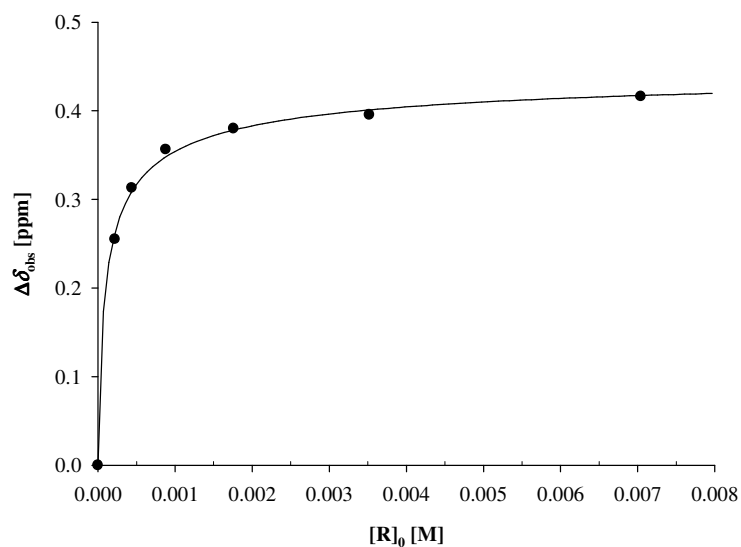
$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{OCH}_2) [\text{ppm}] = 0.13$$



**84@9i:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  3:1, 25 °C):  $\delta_{\text{c}}$  [ppm] = 1.49 (m, 1 H, **84**, 2'-H), 1.67 (m, 1 H, **84**, 3'-H), 2.36 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.72 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.80 (t, 2 H, **84**,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.26 (t, 2 H, **84**,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.19 (d, 1 H, **84**, 8-H), 6.29 (d, 1 H, **84**, 10'-H), 6.28 (d, 1 H, **84**, 12'-H), 6.33 (d, 1 H, **84**, 12-H), 6.37 (s, 1 H, **84**, 14-H), 6.87 (s, 1 H, **84**, 13'-H), 7.06 (dd, 1 H, **84**, 11-H), 7.10 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.27 (dd, 1 H, A2E, 11'-H), 7.36 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.39 (d, 1 H, A2E, 15'-H), 7.46 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (6-H, 8-H, 15-H, 17-H), n. d. (**84**, C1- $\text{CH}_3$ , C1'- $\text{CH}_3$ , 2-H, 3-H, 4-H, 4'-H, C5- $\text{CH}_3$ , C5'- $\text{CH}_3$ , 7-H, 7'-H, 8'-H, C9- $\text{CH}_3$ , C9'- $\text{CH}_3$ , 10-H, C13- $\text{CH}_3$ , 14'-H, OH).

Rezeptor	<b>9i</b>	$M_R$ [g/mol]	610.11
Lösungsmittel	D <sub>2</sub> O	$M_S$ [g/mol]	663.43
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	8.59
Substrat	NAD <sup>+</sup> ( <b>83</b> )	$m_S$ [mg]	8.47
	$\delta_0$ (N1'-H) [ppm] = 6.160	$V_0$ [mL]	2
	$\delta_0$ (N2'-H) [ppm] = 4.586	$[R]_0$ [mM]	7.04
	$\delta_0$ (N3'-H) [ppm] = 4.491	$[S]_0$ [mM]	6.38
	$\delta_0$ (N4'-H) [ppm] = 4.621		
	$\delta_0$ (N2-H) [ppm] = 9.445		
	$\delta_0$ (N4-H) [ppm] = 8.955		
	$\delta_0$ (N6-H) [ppm] = 9.293		
	$\delta_0$ (A1'-H) [ppm] = 6.192		
	$\delta_0$ (A2-H) [ppm] = 8.615		

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (A2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
7.04	6.38	8.199	0.416	0.262
3.52	3.19	8.220	0.395	0.309
1.76	1.60	8.236	0.380	0.348
0.88	0.80	8.259	0.356	0.378
0.44	0.40	8.302	0.313	0.401
0.22	0.20	8.360	0.255	0.417



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 13884 \pm 3340^*$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N1}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.23$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N2}'\text{-H}) [\text{ppm}] = -0.03$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N3}'\text{-H}) [\text{ppm}] = -0.02$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N4}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.05$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N2-H}) [\text{ppm}] = 0.49$$

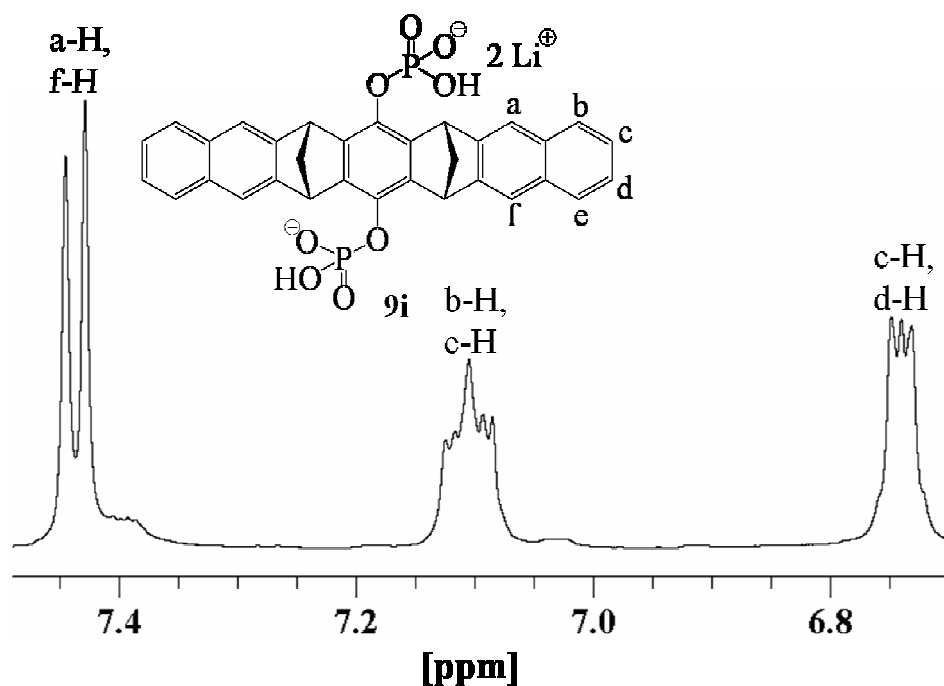
$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N4-H}) [\text{ppm}] = 0.90$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N6-H}) [\text{ppm}] = 0.69$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A1}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.51$$

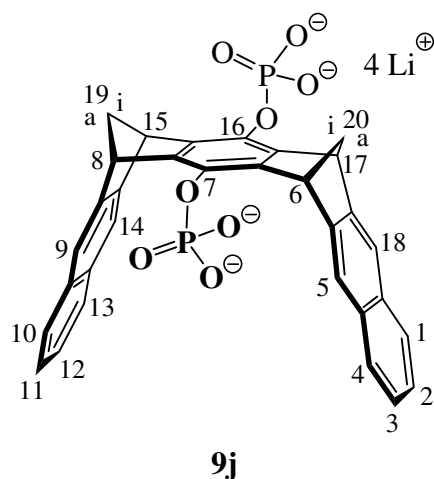
$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A2-H}) [\text{ppm}] = 0.45$$

\* Grenze des 95% - Konfidenzintervalls aus der nichtlinearen Regression der Signale des Protons A2-H.



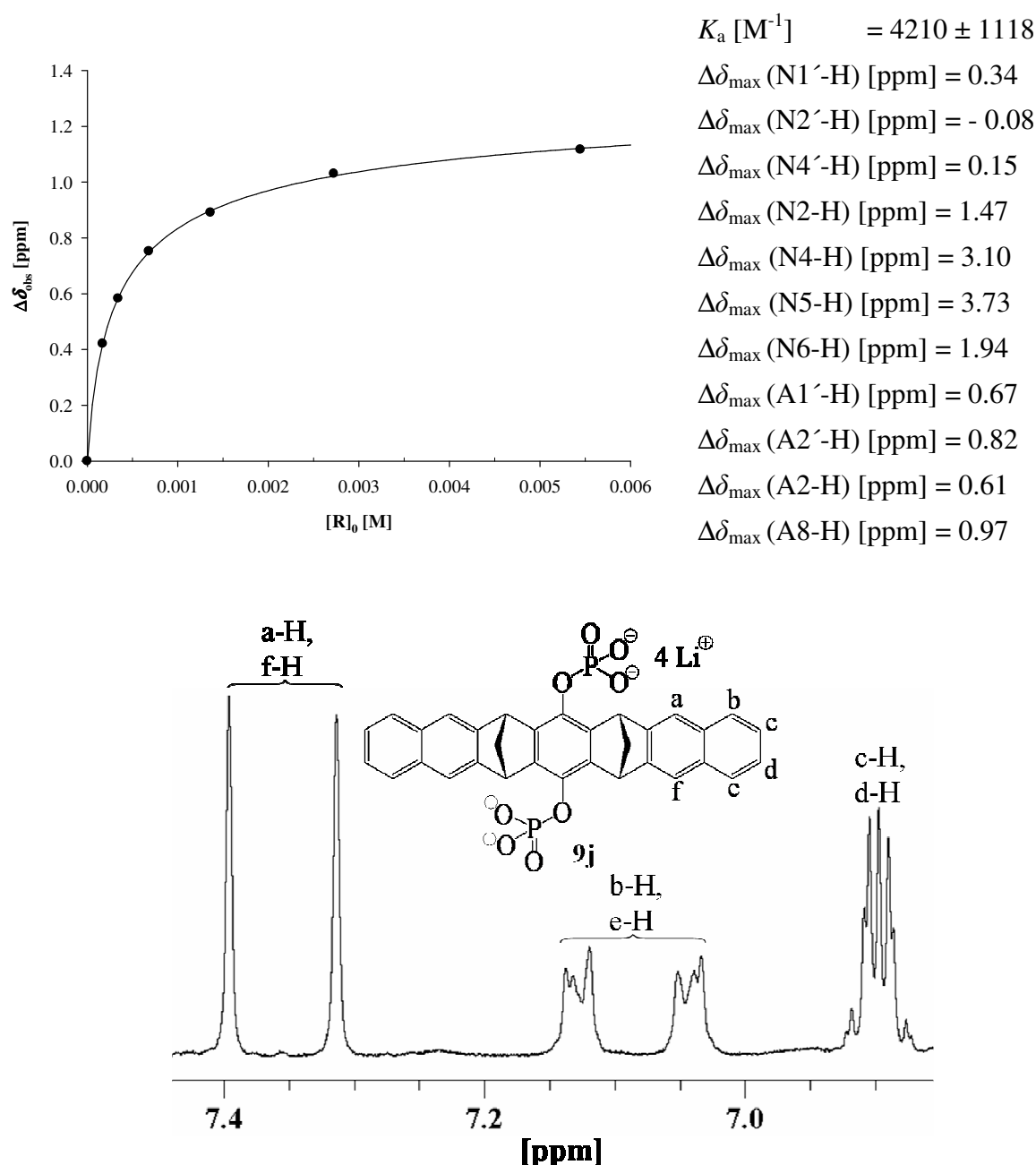
**Abbildung 4.25**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9i** ( $[\mathbf{9i}]_0 = 7.04 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit  $\text{NAD}^+$  (**83**) ( $[\mathbf{83}]_0 = 6.38 \text{ mM}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$ .  
 $\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 8.2 \text{ Hz}$

**83@9i:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.53 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.74 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.51 (t, 1 H, **83**, N3'-H), 4.57 (m, 1 H, **83**, N4'-H), 4.62 (t, 1 H, **83**, N2'-H), 4.76 (s, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 5.69 (d, 1 H, **83**, A1'-H), 5.93 (d, 1 H, **83**, N1'-H), 7.38, 7.40 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 8.05 (s(br), 1 H, **83**, N4-H), 8.17 (s, 1 H, **83**, A2-H), 8.61 (s(br), 1 H, **83**, N6-H), 8.95 (s(br), 1 H, **83**, N2-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H), n. d. (**83**, N5'-H, N5''-H, A2'-H, A3'-H, A4'-H, A5'-H, A5''-H).

4.3.2.3 Titrationen mit dem Rezeptor **9j**

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	D <sub>2</sub> O	$M_S$ [g/mol]	663.43
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	6.78
Substrat	NAD <sup>+</sup> ( <b>83</b> )	$m_S$ [mg]	7.80
	$\delta_0$ (N1'-H) [ppm] = 6.160	$V_0$ [mL]	2
	$\delta_0$ (N2'-H) [ppm] = 4.586	$[R]_0$ [mM]	5.45
	$\delta_0$ (N4'-H) [ppm] = 4.621	$[S]_0$ [mM]	5.88
	$\delta_0$ (N2-H) [ppm] = 9.445		
	$\delta_0$ (N4-H) [ppm] = 8.955		
	$\delta_0$ (N5-H) [ppm] = 8.307		
	$\delta_0$ (N6-H) [ppm] = 9.293		
	$\delta_0$ (A1'-H) [ppm] = 6.192		
	$\delta_0$ (A2'-H) [ppm] = 4.771		
	$\delta_0$ (A2-H) [ppm] = 8.615		

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{bs}$ (N2-H)	$\Delta\delta_{bs}$	$\Delta\delta_{calc}$
5.45	5.88	8.328	1.117	1.121
2.72	2.94	8.414	1.030	1.022
1.36	1.47	8.554	0.891	0.898
0.68	0.74	8.693	0.752	0.749
0.34	0.37	8.862	0.583	0.584
0.17	0.18	9.024	0.421	0.421

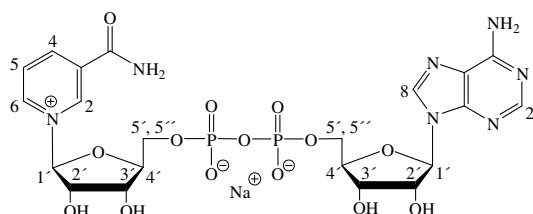


**Abbildung 4.26**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 5.45 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit  $\text{NAD}^+$  (**83**) ( $[\mathbf{83}]_0 = 5.88 \text{ mM}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$ .  
 $\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 41.0 \text{ Hz}$ ;  $\delta(\text{b-H}) - \delta(\text{e-H}) = 42.6 \text{ Hz}$

**83@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25 °C):  $\delta_c [\text{ppm}] = 2.44$  (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.80 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.95 (t, 1 H, **83**, A2'-H), 4.47 (t, 1 H, **83**, N4'-H), 4.58 (m, 1 H, **83**, N5-H), 4.67 (t, 1 H, **83**, N2'-H), 4.83 (s, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 5.52 (d, 1 H, **83**, A1'-H), 5.82 (d, 1 H, **83**, N1'-H), 5.86 (s(br), 1 H, **83**, N4-H), 6.92, 7.02 (2 m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.24, 7.34 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.35 (s(br), 1 H, **83**, N6-H), 7.45 (s(br), 1 H, **83**, A8-H), 7.98 (s(br), 1 H, **83**, N2-H), 8.01 (s, 1 H, **83**, A2-H), n. d. (2-H, 3-H, 11-H, 12-H), n. d. (**83**, N3'-H, N5'-H, N5''-H, A3'-H, A4'-H, A5'-H, A5''-H).



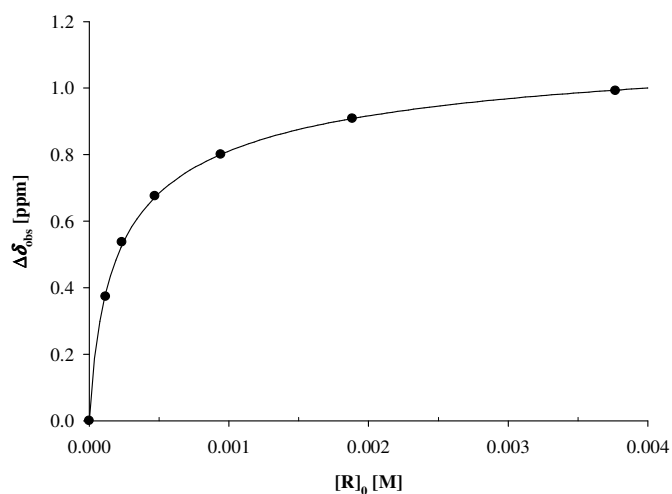
Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	663.43
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	4.69
Substrat	NAD <sup>+</sup> ( <b>83</b> )	$m_S$ [mg]	4.86



$\delta_0$ (N1'-H) [ppm] = 6.026	$V_0$ [mL]	2
$\delta_0$ (N3'-H) [ppm] = 4.495	$[R]_0$ [mM]	3.77
$\delta_0$ (N4'-H) [ppm] = 4.414	$[S]_0$ [mM]	3.66
$\delta_0$ (N2-H) [ppm] = 9.323		
$\delta_0$ (N4-H) [ppm] = 8.818		
$\delta_0$ (N5-H) [ppm] = 8.179		
$\delta_0$ (N6-H) [ppm] = 9.133		
$\delta_0$ (A1'-H) [ppm] = 6.074		
$\delta_0$ (A2'-H) [ppm] = 4.472		
$\delta_0$ (A2-H) [ppm] = 8.416		
$\delta_0$ (A8-H) [ppm] = 8.160		

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (N2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
3.77	3.66	8.332	0.992	0.994
1.88	1.83	8.415	0.908	0.908
0.94	0.92	8.523	0.800	0.801
0.47	0.46	8.648	0.675	0.672
0.24	0.23	8.787	0.536	0.528
0.12	0.11	8.950	0.373	0.384

$$K_a [\text{M}^{-1}] = 4813 \pm 1276$$



$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N1}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.22$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N3}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.01$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N4}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.07$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N2-H}) [\text{ppm}] = 1.22$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N4-H}) [\text{ppm}] = 2.76$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N5-H}) [\text{ppm}] = 3.18$$

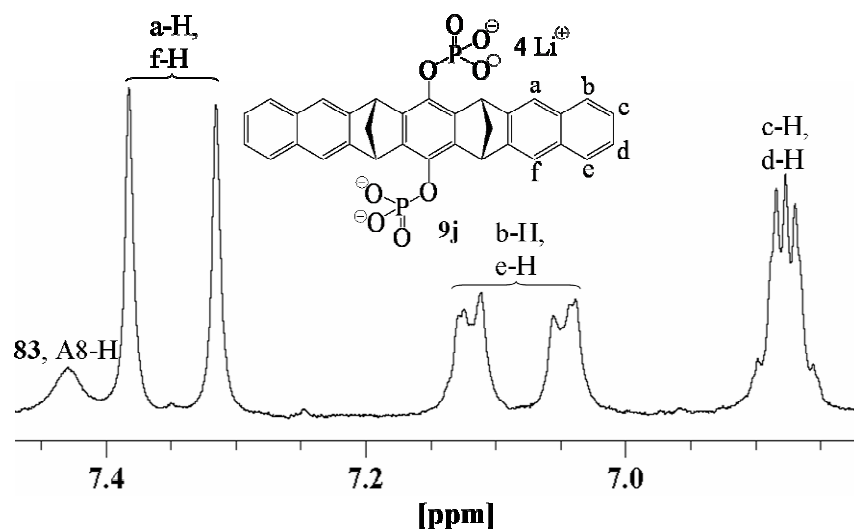
$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{N6-H}) [\text{ppm}] = 1.51$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A1}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.51$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A2}'\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.45$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A2-H}) [\text{ppm}] = 0.41$$

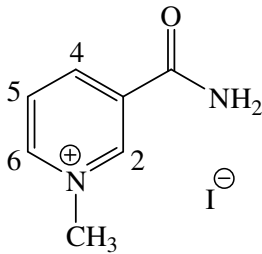
$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{A8-H}) [\text{ppm}] = 0.90$$



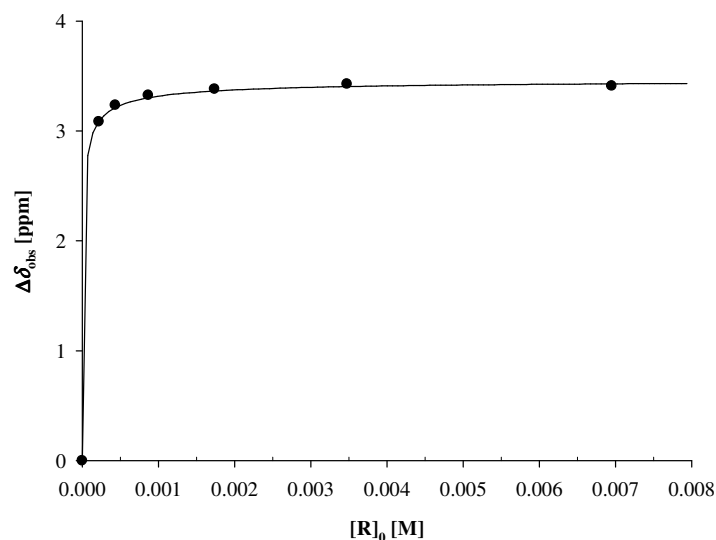
**Abbildung 4.27**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 3.77 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit  $\text{NAD}^+$  (**83**) ( $[\mathbf{83}]_0 = 3.66 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.

$$\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{f-H}) = 33.7 \text{ Hz}; \delta(\text{b-H}) - \delta(\text{e-H}) = 36.5 \text{ Hz}$$

**83@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.44 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.78 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.02 (s(br), 1 H, **83**, A2-H), 4.35 (m, 1 H, **83**, N4'-H), 4.48 (t, 1 H, **83**, N3'-H), 4.80 (s, 4 H, **83**, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 5.00 (s(br), 1 H, **83**, N5-H), 5.56 (d, 1 H, **83**, A1'-H), 5.81 (d, 1 H, **83**, N1'-H), 6.06 (s(br), 1 H, **83**, N4-H), 6.77 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 6.89, 6.98 (2 m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.22, 7.31 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.26 (s(br), 1 H, **83**, A8-H), 7.62 (s(br), 1 H, **83**, N6-H), 8.00 (s(br), 1 H, **83**, A2-H), 8.10 (s(br), 1 H, **83**, N2-H), n. d. (2-H, 3-H, 11-H, 12-H), n. d. (**83**, N2'-H, N5'-H, N5''-H, A3'-H, A4'-H, A5'-H, A5''-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	D <sub>2</sub> O	$M_S$ [g/mol]	342.15
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	8.65
Substrat	NMNA ( <b>82</b> )	$m_S$ [mg]	3.45
	$\delta_0$ (CH <sub>3</sub> ) [ppm] = 4.474	$V_0$ [mL]	2
	$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 9.279	$[R]_0$ [mM]	6.95
	$\delta_0$ (4-H) [ppm] = 8.890	$[S]_0$ [mM]	6.53
	$\delta_0$ (5-H) [ppm] = 8.175		
	$\delta_0$ (6-H) [ppm] = 8.964		

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (4-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
6.95	6.53	5.481	3.409	3.439
3.48	3.27	5.464	3.426	3.414
1.74	1.63	5.509	3.381	3.374
0.87	0.82	5.566	3.324	3.312
0.44	0.41	5.655	3.234	3.222
0.22	0.21	5.806	3.084	3.096



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 217853 \pm 49580$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{CH}_3) [\text{ppm}] = 0.92$$

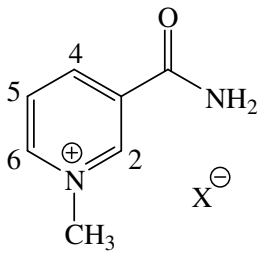
$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.73$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.46$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.14$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (6\text{-H}) [\text{ppm}] = 2.53$$

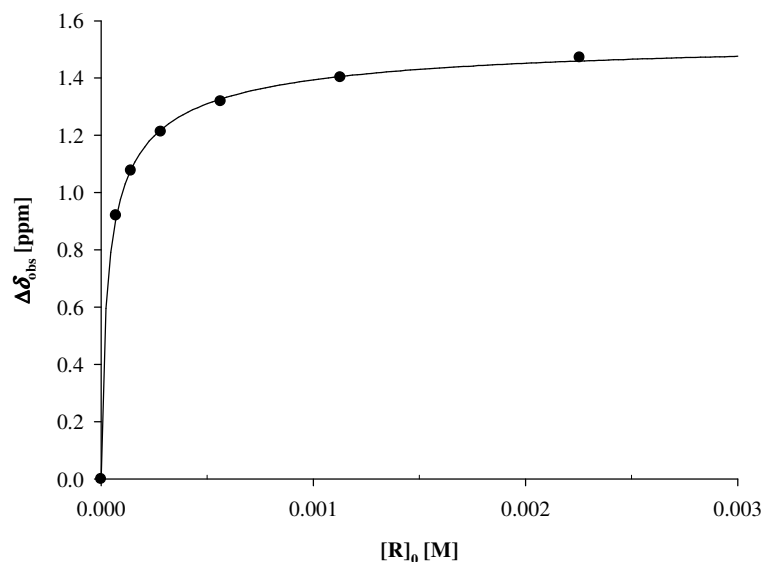
**82@9j:** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.44 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.82 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.55 (s, 3 H, **82**, -CH<sub>3</sub>), 4.87 (s, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 5.04 (dd, 1 H, **82**, 5-H), 5.43 (d, 1 H, **82**, 4-H), 6.44 (d, 1 H, **82**, 6-H), 6.99 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.19 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.43 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.55 (s, 1 H, **82**, 2-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	342.15
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	2.81
Substrat	NMNA ( <b>82</b> )	$m_S$ [mg]	1.40
	$\delta_0(\text{CH}_3)$ [ppm] = 4.477	$V_0$ [mL]	2
	$\delta_0(2\text{-H})$ [ppm] = 9.283	$[\text{R}]_0$ [mM]	2.26
	$\delta_0(4\text{-H})$ [ppm] = 8.897	$[\text{S}]_0$ [mM]	2.65
	$\delta_0(5\text{-H})$ [ppm] = 8.180		
	$\delta_0(6\text{-H})$ [ppm] = 8.968		

$\text{X}^-$ : im Phosphatpuffer

hauptsächlich  $\text{HPO}_3^{2-}$

$[\text{R}]_0$ [mM]	$[\text{S}]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}(2\text{-H})$	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
2.26	2.65	7.811	1.472	1.460
1.13	1.33	7.880	1.402	1.405
0.56	0.66	7.964	1.319	1.327
0.28	0.33	8.070	1.213	1.219
0.14	0.17	8.206	1.077	1.080
0.07	0.08	8.363	0.920	0.911



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 33809 \pm 1709$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(\text{CH}_3) [\text{ppm}] = 0.99$$

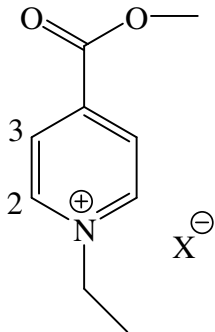
$$\Delta\delta_{\text{max}}(2\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.81$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(4\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.69$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(5\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.32$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(6\text{-H}) [\text{ppm}] = 2.62$$

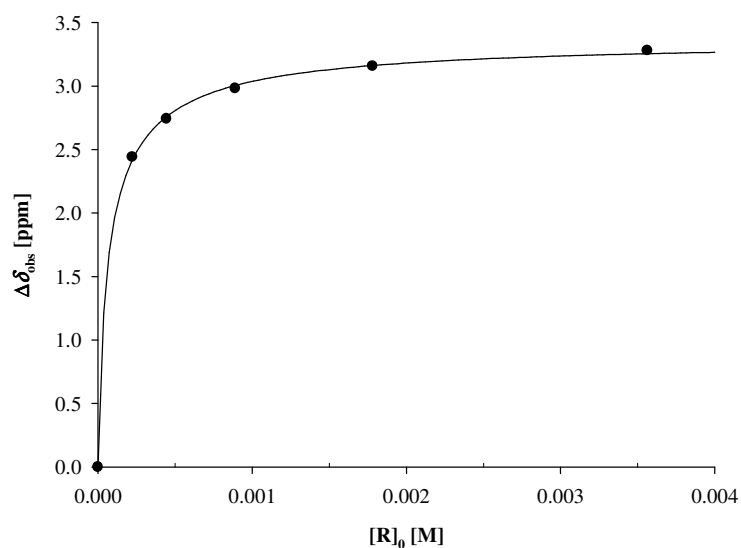
**82@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.45 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.80 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.48 (s, 2 H, **82**,  $\text{CH}_3$ ), 4.84 (t, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 4.86 (s(br), 1 H, **82**, 5-H), 5.21(s(br), 1 H, **82**, 4-H), 6.35(s(br), 1 H, **82**, 6-H), 7.00 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.19 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.43 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), 7.47 (s, 1 H, **82**, 2-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	292.99
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	2.66
Substrat	Kosower Salz ( <b>91</b> )	$m_S$ [mg]	2.45
	$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 9.075	$V_0$ [mL]	2
	$\delta_0$ (3-H) [ppm] = 8.518	$[R]_0$ [mM]	7.13
	$\delta_0$ (CH <sub>3</sub> ) [ppm] = 1.659	$[S]_0$ [mM]	4.19
	$\delta_0$ (OCH <sub>3</sub> ) [ppm] = 4.048		

X<sup>-</sup>: im Phosphatpuffer

hauptsächlich HPO<sub>3</sub><sup>2-</sup>

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (3-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
3.56	2.09	5.239	3.280	3.255
1.78	1.05	5.362	3.157	3.162
0.89	0.52	5.537	2.981	3.004
0.45	0.26	5.776	2.742	2.760
0.22	0.13	6.078	2.440	2.418



$$K_a [M^{-1}] = 19023 \pm 1228$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.93$$

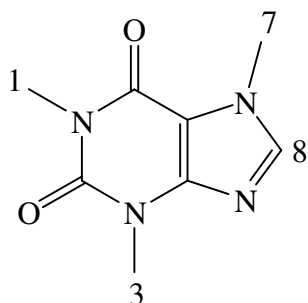
$$\Delta\delta_{\text{max}} (3\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.36$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{CH}_3) [\text{ppm}] = 0.03$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{OCH}_3) [\text{ppm}] = -0.07$$

**91@9j**: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 1.63 (t, 3 H, **91**, -CH<sub>3</sub>), 2.43 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.79 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 4.12 (s, 3 H, **91**, -OCH<sub>3</sub>), 4.79 (t, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 5.16 (d, 2 H, **91**, 3-H), 6.80 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 6.84 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.14 (d, 2 H, **91**, 2-H), 7.16 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (**91**, NCH<sub>2</sub>).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	194.08
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	4.24
Substrat	Coffein ( <b>96</b> )	$m_S$ [mg]	1.19



$$\delta_0(1\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.526$$

$$\delta_0(3\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.344$$

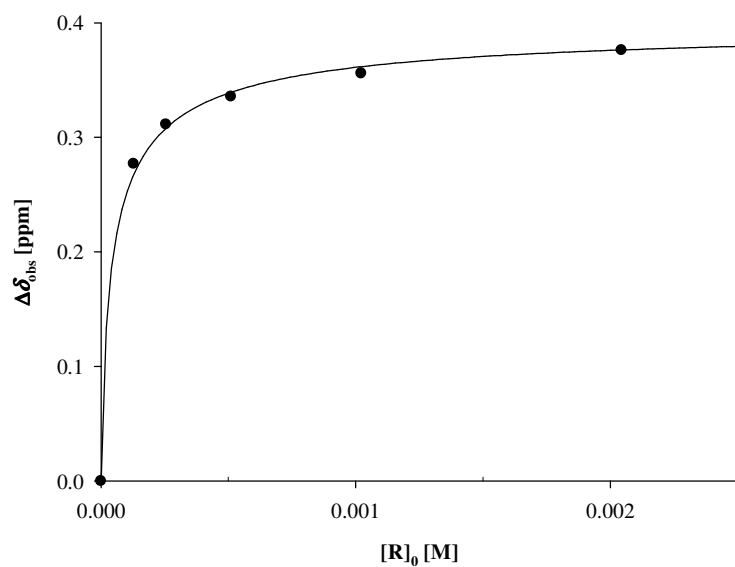
$$\delta_0(7\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.946$$

$$V_0 [\text{mL}] = 2$$

$$[R]_0 [\text{mM}] = 4.08$$

$$[S]_0 [\text{mM}] = 3.06$$

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}(1\text{-H})$	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
2.04	1.53	3.150	0.376	0.376
1.02	0.77	3.170	0.356	0.362
0.51	0.38	3.190	0.336	0.339
0.26	0.19	3.215	0.311	0.308
0.13	0.10	3.249	0.277	0.267



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 31357 \pm 2324$$

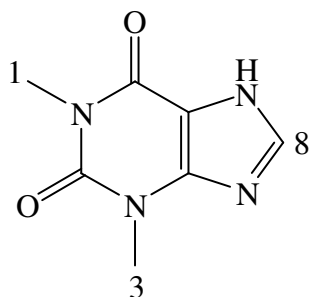
$$\Delta\delta_{\text{max}}(1\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.40$$

$$\Delta\delta_{\text{max}}(3\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.17$$

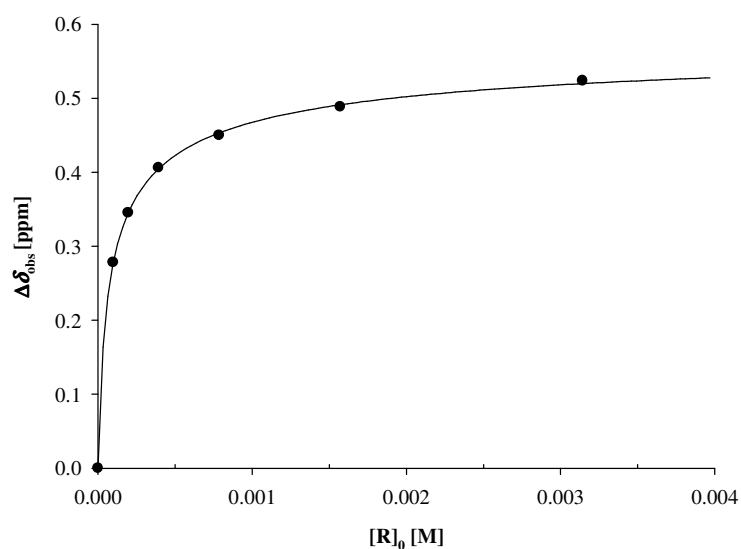
$$\Delta\delta_{\text{max}}(7\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.94$$

**96@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.45 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.79 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.00 (s(br), 1 H, **96**, 7-H), 3.13 (s, 1 H, **96**, 1-H), 3.17 (s, 1 H, **96**, 3-H), 4.80 (t, 4 H, 6-H, 8-H, 15-H, 17-H), 6.59 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.09 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.39 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (**96**, 8-H).

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	179.06
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	3.91
Substrat	Theophyllin ( <b>97</b> )	$m_S$ [mg]	1.06
	$\delta_0$ (1-H) [ppm] = 3.273	$V_0$ [mL]	2
	$\delta_0$ (3-H) [ppm] = 3.459	$[R]_0$ [mM]	3.14
		$[S]_0$ [mM]	2.96



$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (3-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
3.14	2.96	2.936	0.524	0.520
1.57	1.48	2.971	0.489	0.491
0.79	0.74	3.009	0.450	0.453
0.39	0.37	3.053	0.406	0.405
0.20	0.18	3.114	0.345	0.345
0.10	0.09	3.181	0.278	0.278



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 16808 \pm 1258^*$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.17$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.58$$

\* Grenze des 95% - Konfidenzintervalls aus der nichtlinearen Regression der Signale des Protons 3-H.

**97@9j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c$  [ppm] = 2.42 (dt, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.75 (dt, 2 H, 19i-H, 20i-H), 2.88 (s, 3 H, **97**, 3-H), 3.10 (s, 3 H, **97**, 1-H), 6.75 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 7.13 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 10-H, 13-H), 7.39 (s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (6-H, 8-H, 15-H, 17-H), n. d. (**97**, 8-H).

Chemical structure of a nucleotide derivative. The structure shows a phosphate group (X<sup>-</sup> NH<sub>3</sub><sup>+</sup> O=C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) linked to a ribose sugar (5', 5''-CH<sub>2</sub>-S<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)-O-ribose). The ribose is numbered 1' to 5'. The base is a purine derivative (8-NH<sub>2</sub>) attached to the 1' position. The sugar has hydroxyl groups at 3' and 4'.

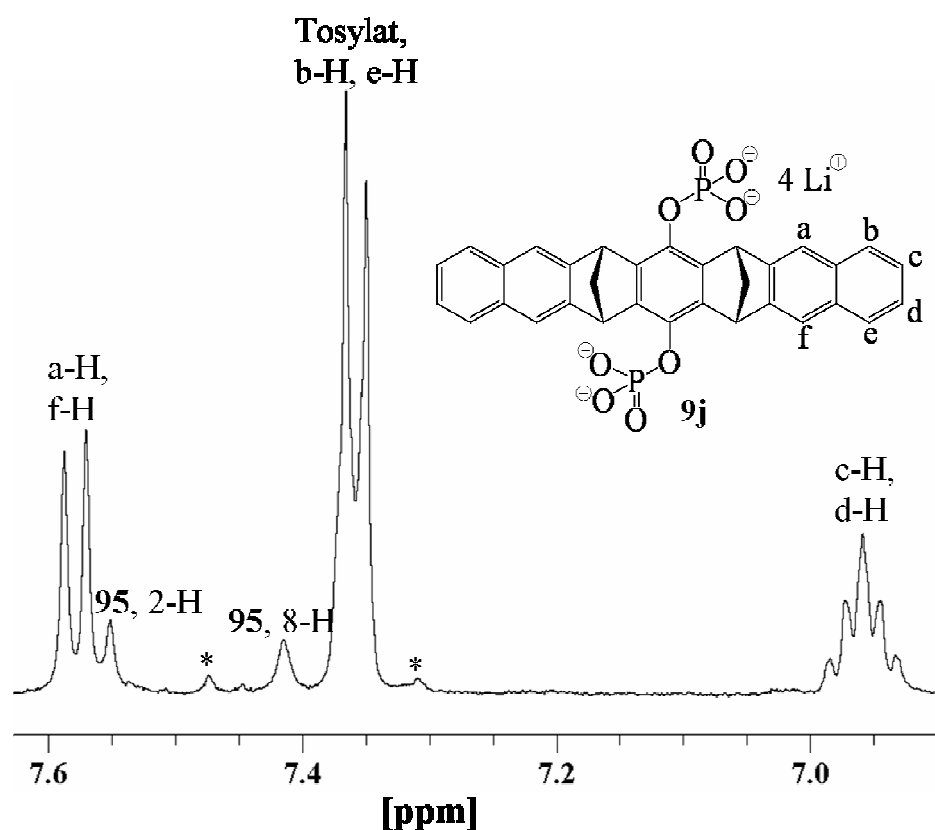
$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (CH <sub>3</sub> )	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
2.52	1.91	1.496	1.471	1.460
1.26	0.95	1.666	1.301	1.308
0.63	0.48	1.862	1.105	1.116
0.31	0.24	2.077	0.890	0.893
0.16	0.12	2.293	0.673	0.660
0.08	0.06	2.520	0.446	0.447

Figure 2 is a plot showing the observed chemical shift difference  $\Delta\delta_{\text{obs}}$  [ppm] on the y-axis versus the initial concentration  $[R]_0$  [M] on the x-axis. The y-axis ranges from 0.0 to 1.8 ppm, and the x-axis ranges from 0.000 to 0.003 M. The data points (black circles) show a rapid increase in  $\Delta\delta_{\text{obs}}$  with  $[R]_0$ , reaching a plateau around 1.5 ppm at higher concentrations. A solid line represents the fit to the data.

$[R]_0$ [M]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]
0.0000	0.00
0.0001	0.45
0.0002	0.68
0.0004	0.90
0.0006	1.12
0.0012	1.30
0.0024	1.48

$$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{CH}_3) [\text{ppm}] = 1.75$$

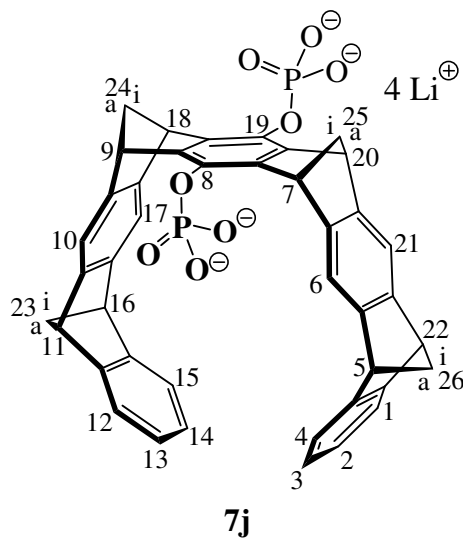




**Abbildung 4.28**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Naphthalinseitenwände der Phosphatklammer **9j** ( $[\mathbf{9j}]_0 = 2.52 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit SAM (**95**) ( $[\mathbf{95}]_0 = 1.91 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.

$$\delta_{\text{a-H}} - \delta_{\text{f-H}} = 8.6 \text{ Hz}$$

**95@9j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_{\text{c}}$  [ppm] = 1.21 (s, 3 H, **95**, -CH<sub>3</sub>), 1.86 (m, 2 H, **95**,  $\beta$ -H), 2.37, 2.85 (2 m, 2 H, **95**,  $\gamma$ '-H,  $\gamma$ ''-H), 2.44 (d, 2 H, 19a-H, 20a-H), 2.73 (d, 2 H, 19i-H, 20i-H), 3.60 (t, 1 H, **95**,  $\alpha$ -H), 3.83 (m, 1 H, **95**, 4'-H), 4.05 (t, 1 H, **95**, 3'-H), 4.58 (t, 1 H, **95**, 2'-H), 5.60 (d, 1 H, **95**, 1'-H), 7.25 (s, 1 H, **95**, 2-H), 7.41 (s, 1 H, **95**, 8-H), 7.51, 7.54 (2 s, 4 H, 5-H, 9-H, 14-H, 18-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 17-H), n. d. (**95**, 5'-H, 5''-H).

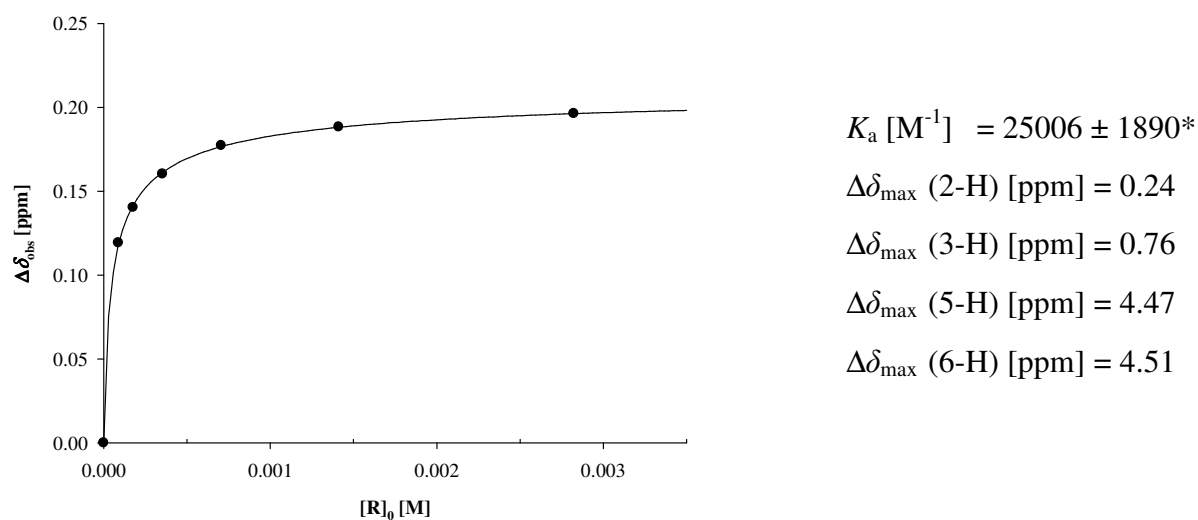
4.3.2.4 Titrationsen mit dem Rezeptor **7j**

Rezeptor	<b>7j</b>	$M_R$ [g/mol]	750.19
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	182.08
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	5.00
Substrat	Lysin ( <b>88</b> )	$m_S$ [mg]	1.39
	$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 3.741	$V_0$ [mL]	2
	$\delta_0$ (3-H) [ppm] = 1.713	$[R]_0$ [mM]	2.82
	$\delta_0$ (5-H) [ppm] = 1.891	$[S]_0$ [mM]	3.24
	$\delta_0$ (6-H) [ppm] = 3.009		

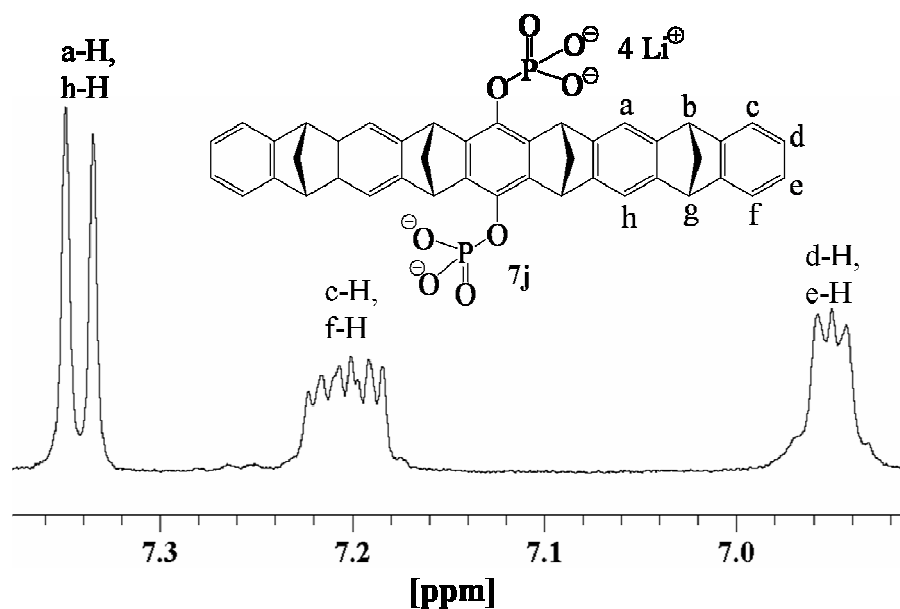
$X^-$ : im Phosphatpuffer hauptsächlich



$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
2.82	3.24	3.545	0.196	0.196
1.41	1.62	3.553	0.188	0.188
0.71	0.81	3.564	0.177	0.177
0.35	0.41	3.581	0.160	0.161
0.18	0.20	3.601	0.140	0.142
0.09	0.10	3.622	0.119	0.118



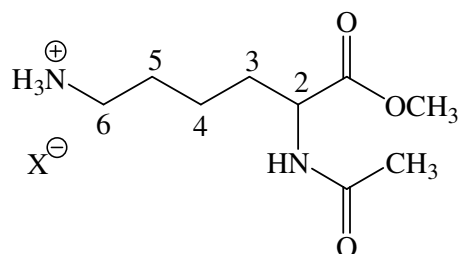
\* Grenze des 95% - Konfidenzintervalls aus der nichtlinearen Regression der Signale des Protons 2-H.



**Abbildung 4.29**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (aromatischer Bereich) der Dibenzonorborenen-Seitenarme der Phosphatpinzette **7j** ( $[\mathbf{7j}]_0 = 2.82 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit Lysin (**88**) ( $[\mathbf{88}]_0 = 3.24 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.  
 $\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{h-H}) = 7.2 \text{ Hz}$

**88@7j**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_c [\text{ppm}] = -2.58$  (s(br), 2 H, **88**, 5-H),  $-1.50$  (s(br), 2 H, **88**, 6-H),  $0.95$  (s(br), 2 H, **88**, 3-H),  $2.29$  (d, 2 H, 24a-H, 25a-H),  $2.44$  (d, 2 H, 24i-H, 25i-H),  $3.50$  (t, 1 H, **88**, 2-H),  $4.46, 4.47$  (2 s, 4 H, 7-H, 9-H, 18-H, 20-H),  $7.35, 7.35$  (2 s, 4 H, 6-H, 10-H, 17-H, 21-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 16-H, 22-H, 23i-H, 23a-H, 26i-H, 26a-H), n. d. (**88**, 4-H, 4'-H).

Rezeptor	<b>7j</b>	$M_R$ [g/mol]	750.19
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	238.11
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	3.61
Substrat	AcLysOMe ( <b>89</b> )	$m_S$ [mg]	1.39

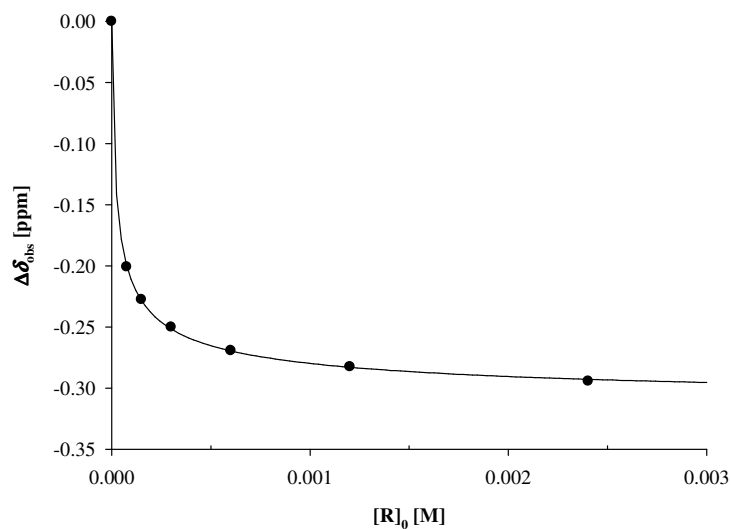


$\delta_0$ (2-H) [ppm] = 4.379	$V_0$ [mL]	2
$\delta_0$ (6-H) [ppm] = 2.980	$[R]_0$ [mM]	2.41
$\delta_0$ (-NAc) [ppm] = 2.031	$[S]_0$ [mM]	2.49
$\delta_0$ (-COOMe) [ppm] = 3.752		

$X^-$ : im Phosphatpuffer hauptsächlich



$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (NAc-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
2.41	2.49	2.325	- 0.294	- 0.293
1.20	1.24	2.313	- 0.282	- 0.283
0.60	0.62	2.300	- 0.269	- 0.269
0.30	0.31	2.281	- 0.250	- 0.252
0.15	0.16	2.258	- 0.228	- 0.228
0.08	0.08	2.232	- 0.201	- 0.199



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 58350 \pm 0^*$$

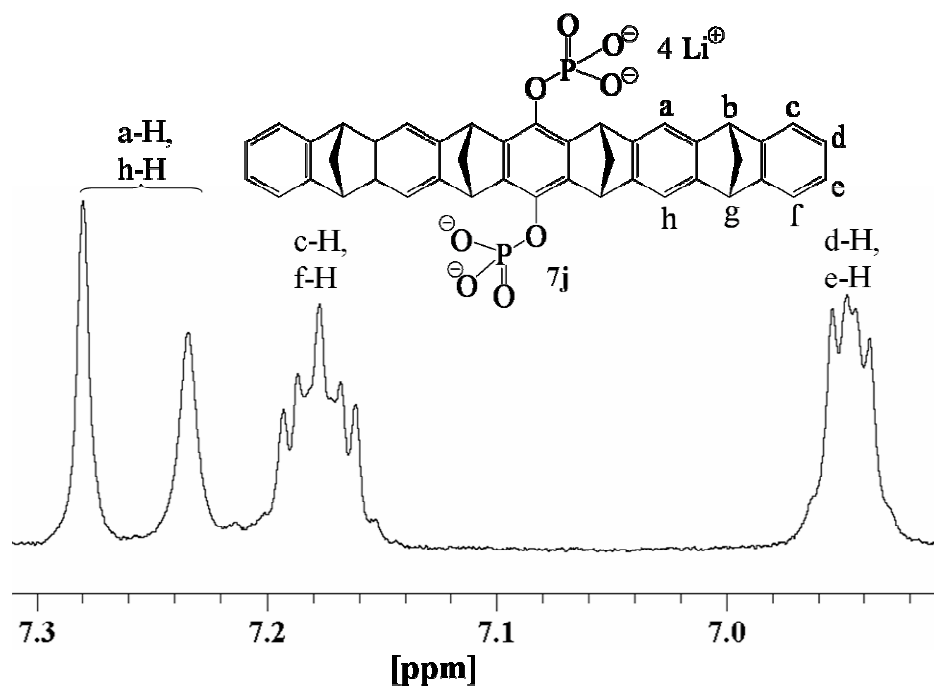
$$\Delta\delta_{\text{max}} (2\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.51$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (6\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.91$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (-\text{NAc}) [\text{ppm}] = - 0.32$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (-\text{COOMe}) [\text{ppm}] = - 0.23$$

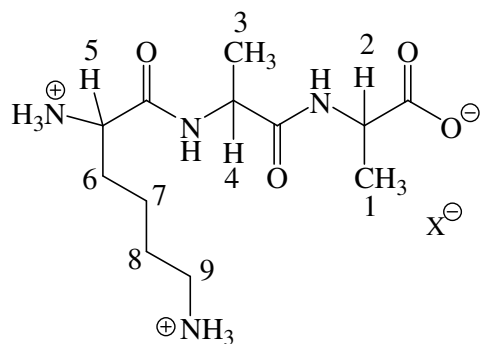
\* Grenze des 95% - Konfidenzintervalls aus der nichtlinearen Regression der Signale des Protons NAc-H.



**Abbildung 4.30**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (aromatischer Bereich) der Dibenzonorbornadien-Seitenarme der Phosphatpinzette **7j** ( $[\mathbf{7j}]_0 = 2.41 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit AcLysOMe (**89**) ( $[\mathbf{89}]_0 = 2.49 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.  
 $\delta(\text{a-H}) - \delta(\text{h-H}) = 22.9 \text{ Hz}$

**89@7j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_{\text{c}}$  [ppm] = - 0.93 (s(br), 2 H, **89**, 6-H), 2.29 (dt, 2 H, 24a-H, 25a-H), 2.35 (s(br), 3 H, **89**, -NAc), 2.46 (dt, 2 H, 24i-H, 25i-H), 3.87 (dd, 1 H, **89**, 2-H), 3.98 (s(br), 3 H, **89**, -COOMe), 4.17, 4.18 (2 s, 4 H, 5-H, 11-H, 16-H, 22-H), 4.45, 4.46 (2 s, 4 H, 7-H, 9-H, 18-H, 20-H), 7.23, 7.28 (2 s, 4 H, 6-H, 10-H, 17-H, 21-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 23i-H, 23a-H, 26i-H, 26a-H), n. d. (**89**, 3-H, 3'-H, 4-H, 5-H).

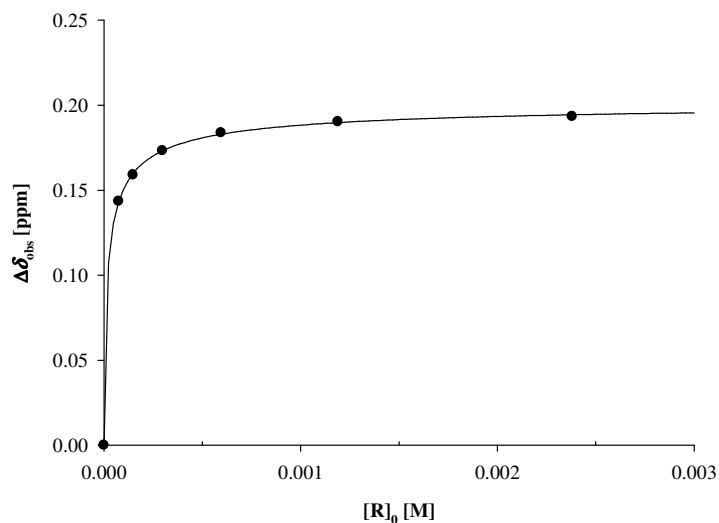
Rezeptor	<b>7j</b>	$M_R$ [g/mol]	750.19
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	288.35
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	3.57
Substrat	KAA ( <b>90</b> )	$m_S$ [mg]	1.75



$X^-$ : im Phosphatpuffer hauptsächlich  $\text{HPO}_3^{2-}$

$\delta_0$ (1-H) [ppm] = 1.414	$V_0$ [mL]	2
$\delta_0$ (3-H) [ppm] = 1.336	$[R]_0$ [mM]	2.38
$\delta_0$ (4-H) [ppm] = 4.097	$[S]_0$ [mM]	2.13
$\delta_0$ (5-H) [ppm] = 3.966		
$\delta_0$ (6-H) [ppm] = 1.905		
$\delta_0$ (7-H) [ppm] = 1.463		
$\delta_0$ (8-H) [ppm] = 1.713		
$\delta_0$ (9-H, 9'-H) [ppm] = 3.013		

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	$\delta_{\text{obs}}$ (5-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{calc}}$
2.38	2.13	3.773	0.193	0.194
1.19	1.06	3.776	0.190	0.190
0.59	0.53	3.782	0.184	0.183
0.30	0.27	3.793	0.173	0.173
0.15	0.13	3.807	0.159	0.160
0.07	0.07	3.823	0.144	0.143



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 90803 \pm 8423^*$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (1\text{-H}) [\text{ppm}] = -0.13$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (3\text{-H}) [\text{ppm}] = -0.00$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (4\text{-H}) [\text{ppm}] = -0.17$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (5\text{-H}) [\text{ppm}] = 0.20$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (6\text{-H}) [\text{ppm}] = 1.09$$

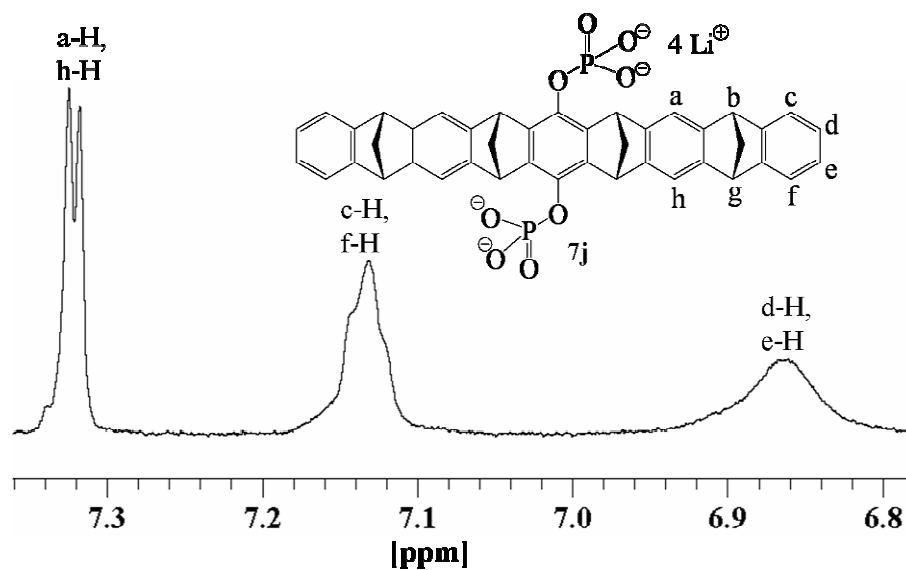
$$\Delta\delta_{\text{max}} (7\text{-H}) [\text{ppm}] = 2.28$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (8\text{-H}) [\text{ppm}] = 3.22$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} (9\text{-H}, 9'\text{-H}) [\text{ppm}] =$$

$$5.82, 5.92$$

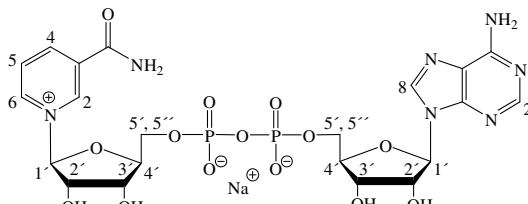
\* Grenze des 95% - Konfidenzintervalls aus der nichtlinearen Regression der Signale des Protons 5-H.



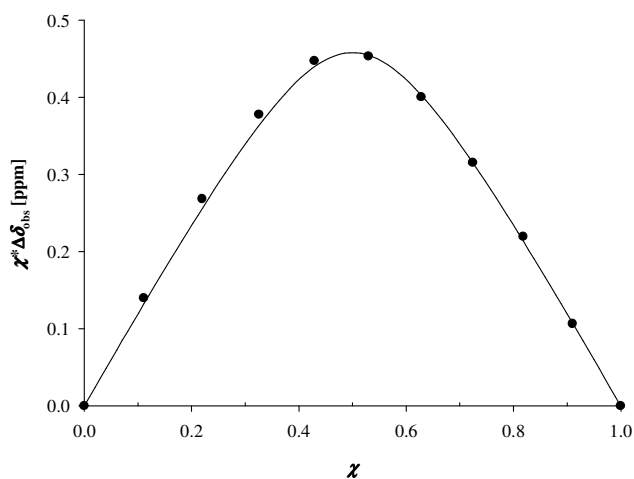
**Abbildung 4.31**  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (aromatischer Bereich) der Dibenzonorbornadien-Seitenarme der Phosphatpinzette **7j** ( $[\mathbf{7j}]_0 = 2.38 \text{ mM}$ ) in einer Mischung mit KAA (**90**) ( $[\mathbf{90}]_0 = 2.13 \text{ mM}$ ) im Phosphatpuffer.  
 $\delta_{\text{a-H}} - \delta_{\text{h-H}} = 3.4 \text{ Hz}$

**90@7j:**  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Phosphatpuffer, 25 °C):  $\delta_{\text{c}}$  [ppm] = - 2.91, - 2.81 (2 s(br), 2 H, **90**, 9'-H, 9''-H), - 1.51 (s(br), 2 H, **90**, 8-H), - 0.82 (s(br), 2 H, **90**, 7-H), 0.82 (s(br), 2 H, **90**, 6-H), 1.34 (d, 3 H, **90**, 3-H), 1.55 (d, 3 H, **90**, 1-H), 2.30 (d, 2 H, 24a-H, 25a-H), 2.44 (d, 2 H, 24i-H, 25i-H), 3.77 (t, 1 H, **90**, 5-H), 4.19, 4.20 (2 s, 4 H, 5-H, 11-H, 16-H, 22-H), 4.27 (q, 1 H, **90**, 4-H), 4.46, 4.48 (2 s, 4 H, 7-H, 9-H, 18-H, 20-H), 7.33, 7.34 (2 s, 4 H, 6-H, 10-H, 17-H, 21-H), n. d. (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 12-H, 13-H, 14-H, 15-H, 23i-H, 23a-H, 26i-H, 26a-H), n. d. (**90**, 2-H).

### 4.3.3 Job-Plot-Analyse des Komplexes 83@9j

Rezeptor	<b>9j</b>	$M_R$ [g/mol]	622.13	
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M_S$ [g/mol]	663.43	
$T$ [°C]	25	$m_R$ [mg]	6.24	
Substrat	$\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> )	$m_S$ [mg]	8.22	
		$\delta_0$ (N2-H) [ppm] = 9.323	$V_{R,0}$ [mL]	3
			$V_{S,0}$ [mL]	3
			$[R]_0$ [mM]	3.34
			$[S]_0$ [mM]	3.77

$\chi$	$\delta_{\text{obs}}$ (N2-H)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\chi \cdot \Delta\delta_{\text{obs}}$
0.910	9.206	0.117	0.107
0.818	9.055	0.268	0.219
0.725	8.888	0.435	0.315
0.628	8.686	0.637	0.400
0.530	8.468	0.855	0.453
0.429	8.281	1.042	0.447
0.326	8.164	1.159	0.378
0.220	8.103	1.220	0.268
0.111	8.067	1.256	0.140





### 4.3.4 Fluoreszenztitrationen

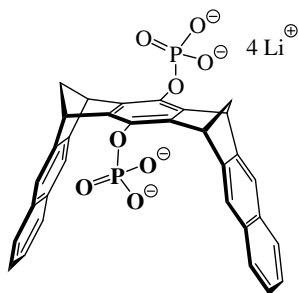
#### Darstellung des für die Fluoreszenztitrationen verwendeten Phosphatpuffers

3.00 g (25 mmol)  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 3.55 g (25 mmol)  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0.164 g (1.75 mmol)  $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ , 0.073 g (0.25 mmol) Ethylendiamintetraessigsäure EDTA werden in 250 mL  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und solange 10%ige NaOH-Lösung zugegeben, bis der gewünschte pH-Wert von 7.6 erreicht wird.

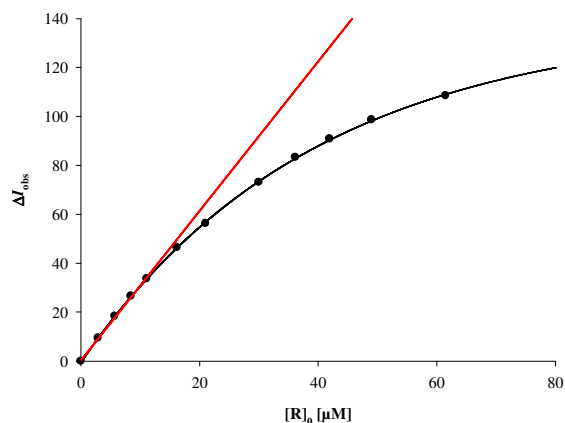
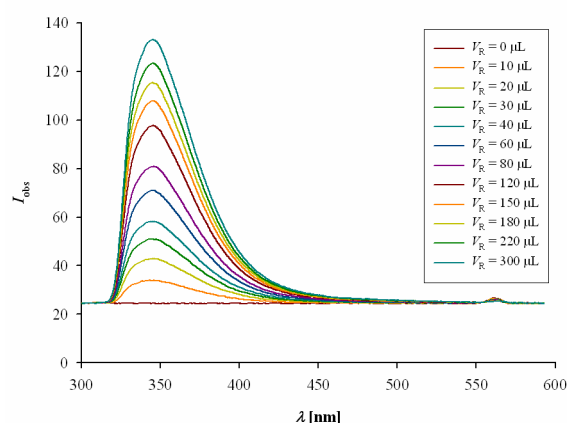
#### 4.3.4.1 Konzentrationsabhängigkeit der Fluoreszenzintensität der Phosphatklammer **9j** im Phosphatpuffer

Zu 700  $\mu\text{L}$  Phosphatpuffer werden insgesamt 300  $\mu\text{L}$  der Stammlösung der Phosphatklammer **9j** mit der Konzentration  $[\mathbf{9j}]_0$  sukzessive in 11 Titrationsschritten zutitriert und nach jedem Titrationsschritt ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen.

Rezeptor	<b>9j</b>	$M(\mathbf{9j})$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer		
$T$ [ $^{\circ}\text{C}$ ]	25	$m(\mathbf{9j})$ [mg]	0.51
		$V(\mathbf{9j})$ [mL]	4
		$[\mathbf{9j}]_0$ [mM]	0.205



$[\mathbf{9j}]_0$ [M]	$I_{\text{obs}}$ (344 nm)	$\Delta I_{\text{obs}}$	$\Delta I_{\text{calc}}$
0	24.5	0	0
$2.89 \cdot 10^{-6}$	33.9	9.4	9.4
$5.69 \cdot 10^{-6}$	42.8	18.4	18.3
$8.42 \cdot 10^{-6}$	51.0	26.6	26.4
$1.11 \cdot 10^{-5}$	58.2	33.7	33.8
$1.62 \cdot 10^{-5}$	70.9	46.5	46.4
$2.10 \cdot 10^{-5}$	80.7	56.3	56.2
$3.00 \cdot 10^{-5}$	97.6	73.1	73
$3.62 \cdot 10^{-5}$	107.8	83.3	83.3
$4.19 \cdot 10^{-5}$	115.3	90.8	90.9
$4.90 \cdot 10^{-5}$	123.1	98.7	98.6
$6.15 \cdot 10^{-5}$	133.0	108.5	108.4

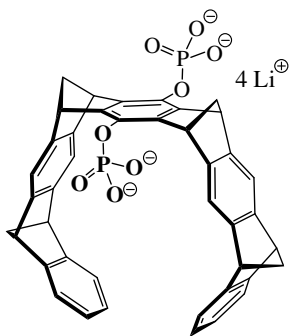


Die rote Gerade zeigt die erwartete lineare Abhängigkeit der Fluoreszenzintensität von der Konzentration  $[R]_0$

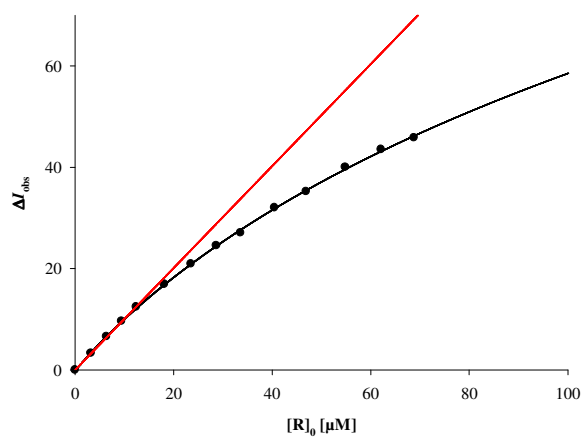
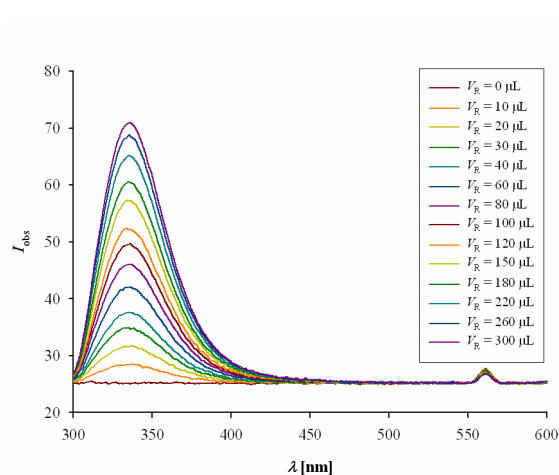
#### 4.3.4.2 Konzentrationsabhängigkeit der Fluoreszenzintensität der Phosphatpinzette **7j** im Phosphatpuffer

Zu 700  $\mu\text{L}$  Phosphatpuffer werden insgesamt 300  $\mu\text{L}$  der Stammlösung der Phosphatpinzette **7j** mit der Konzentration  $[7j]_0$  sukzessive in 13 Titrationsschritten zutitriert und nach jedem Titrationsschritt ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen.

Rezeptor	<b>7j</b>	$M(7j)$ [g/mol]	750.19
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$m(7j)$ [mg]	0.688
$T$ [°C]	25	$V(7j)$ [mL]	4
		$[7j]_0$ [mM]	0.229



$[7j]_0$ [M]	$I_{\text{obs}}$ (336 nm)	$\Delta I_{\text{obs}}$	$\Delta I_{\text{calc}}$
0	25.1	0	0
$3.23 \cdot 10^{-6}$	28.4	3.3	3.5
$6.37 \cdot 10^{-6}$	31.7	6.6	6.7
$9.42 \cdot 10^{-6}$	34.7	9.6	9.5
$1.24 \cdot 10^{-5}$	37.5	12.4	12.2
$1.81 \cdot 10^{-5}$	42.1	17.0	16.8
$2.35 \cdot 10^{-5}$	46.0	20.9	20.9
$2.87 \cdot 10^{-5}$	49.7	24.6	24.5
$3.36 \cdot 10^{-5}$	52.2	27.1	27.7
$4.05 \cdot 10^{-5}$	57.1	32.0	31.9
$4.69 \cdot 10^{-5}$	60.3	35.2	35.5
$5.48 \cdot 10^{-5}$	65.1	40.0	39.6
$6.21 \cdot 10^{-5}$	68.6	43.5	43.2
$6.88 \cdot 10^{-5}$	71.0	45.9	46.2

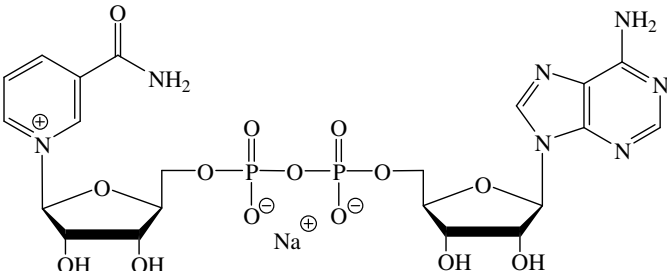


Die rote Gerade zeigt die erwartete lineare Abhängigkeit der Fluoreszenzintensität von der Konzentration  $[R]_0$

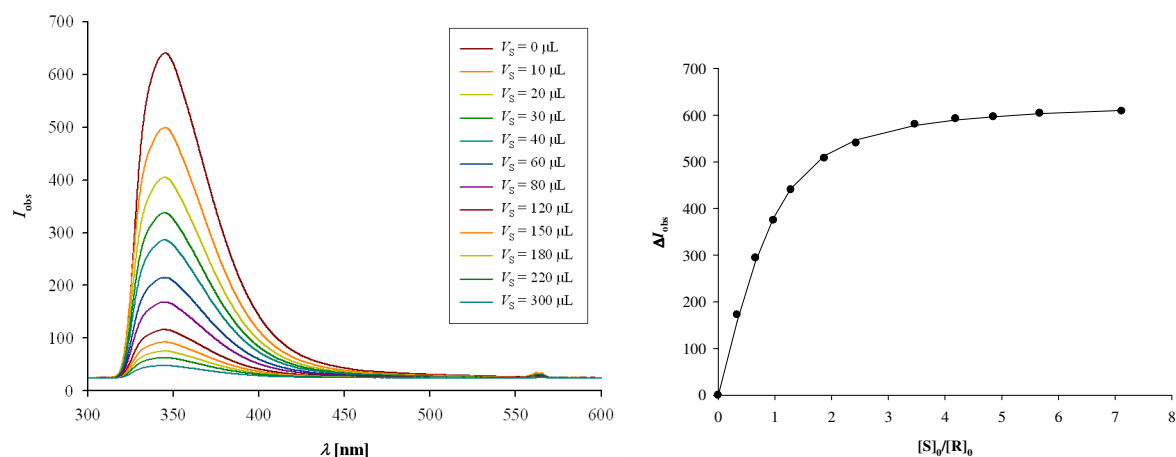
#### 4.3.4.3 Konzentrationsabhängigkeit der mit fluorimetrischer Titration ermittelten Bindungskonstanten ( $K_a$ ) des Wirt-Gast-Komplexes **83@9j**

In 400  $\mu\text{L}$  einer Stammlösung der Phosphatklammer **9j** mit der Konzentration  $[\mathbf{9j}]_0$  wird  $\text{NAD}^+$  (**83**) gelöst. Insgesamt 300  $\mu\text{L}$  der hieraus erhaltenen Lösung werden sukzessive in 11 Titrationsschritten zu 700  $\mu\text{L}$  der Stammlösung von **9j** titriert und nach jedem Titrationsschritt ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen.

Diese Titration wurde zur Ermittlung der Konzentrationsabhängigkeit der Bindungskonstanten ( $K_a$ ) bei zwei verschiedenen Konzentrationen und Verhältnissen zwischen Rezeptor und Substrat durchgeführt.

Rezeptor	<b>9j</b>	$M(\mathbf{9j})$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M(\mathbf{83})$ [g/mol]	663.43
$T$ [ $^{\circ}\text{C}$ ]	25	$m(\mathbf{9j})$ [mg]	0.56
Substrat	$\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> )	$m(\mathbf{83})$ [mg]	1.49
		$V_0(\mathbf{9j})$ [mL]	4
		$V_0(\mathbf{83})$ [mL]	0.4
		$[\mathbf{9j}]_0$ [mM]	0.24
		$[\mathbf{83}]_0$ [mM]	5.60

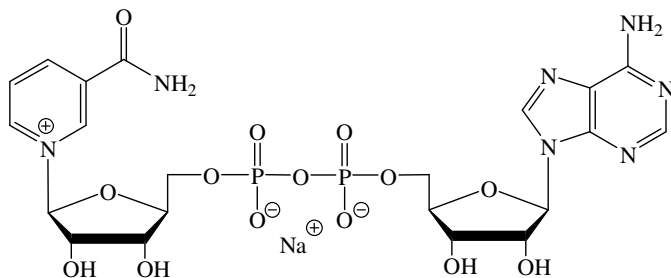
$[\mathbf{9j}]_0$ [M]	$[\mathbf{83}]_0$ [M]	$\frac{[\mathbf{83}]_0}{[\mathbf{9j}]_0}$	$I_{\text{obs}} (344 \text{ nm})$	$\Delta I_{\text{obs}}$	$\Delta I_{\text{calc}}$
$2.36 \cdot 10^{-4}$	0	0	639.5	0	0
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$7.89 \cdot 10^{-5}$	0.334	467.2	172.4	158.3
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$1.56 \cdot 10^{-4}$	0.659	345.4	294.1	285.8
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$2.30 \cdot 10^{-4}$	0.975	264.6	374.9	379.1
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$3.03 \cdot 10^{-4}$	1.282	199.2	440.4	442.4
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$4.42 \cdot 10^{-4}$	1.872	131.5	508.0	512.6
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$5.75 \cdot 10^{-4}$	2.432	98.9	540.7	546.7
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$8.20 \cdot 10^{-4}$	3.470	58.7	580.8	578.0
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$9.89 \cdot 10^{-4}$	4.185	46.6	592.9	589.4
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$1.15 \cdot 10^{-3}$	4.851	42.9	596.6	596.7
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$1.34 \cdot 10^{-3}$	5.671	35.3	604.3	603.0
$2.36 \cdot 10^{-4}$	$1.68 \cdot 10^{-3}$	7.114	30.7	608.8	610.3



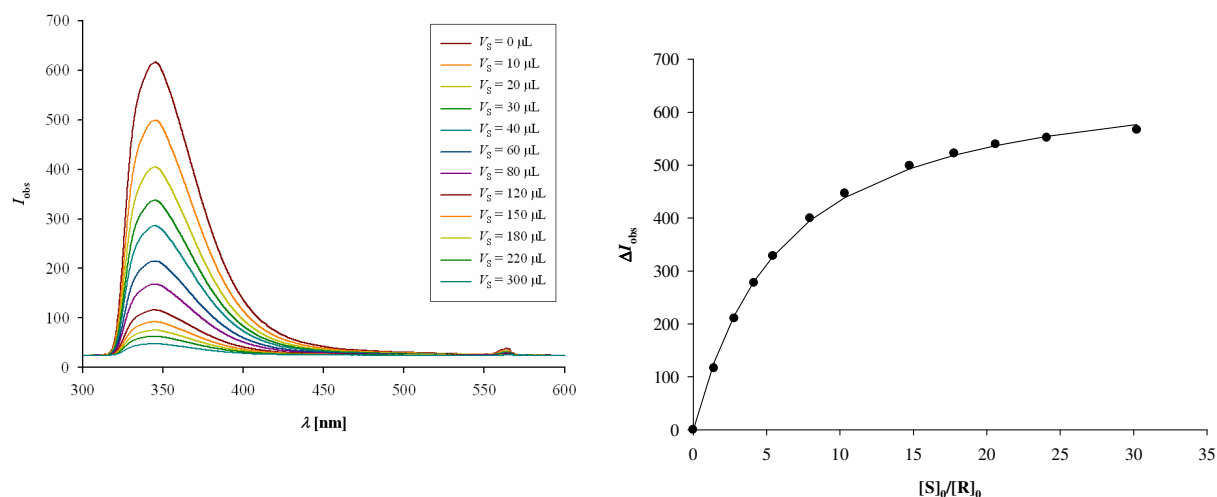
$$K_a = 16524 \pm 883 \text{ M}^{-1}$$

$$\Delta I_{\text{max}} = 636 \pm 4$$

Rezeptor	<b>9j</b>	$M(\mathbf{9j})$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M(\mathbf{83})$ [g/mol]	663.43
$T$ [°C]	25	$m(\mathbf{9j})$ [mg]	0.56
Substrat	$\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> )	$m(\mathbf{83})$ [mg]	0.70
		$V_0(\mathbf{9j})$ [mL]	36
		$V_0(\mathbf{83})$ [mL]	0.4
		$[\mathbf{9j}]_0$ [mM]	0.026
		$[\mathbf{83}]_0$ [mM]	2.65



$[\mathbf{9j}]_0$ [M]	$[\mathbf{83}]_0$ [M]	$\frac{[\mathbf{83}]_0}{[\mathbf{9j}]_0}$	$I_{\text{obs}} (344 \text{ nm})$	$\Delta I_{\text{obs}}$	$\Delta I_{\text{calc}}$
$2.63 \cdot 10^{-5}$	0	0	614.6	0	0
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$3.73 \cdot 10^{-5}$	1.419	498.3	116.3	127.4
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$7.35 \cdot 10^{-5}$	2.799	404.4	210.2	215.8
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$1.09 \cdot 10^{-4}$	4.141	337.1	277.5	279.8
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$1.43 \cdot 10^{-4}$	5.446	286.2	328.4	327.9
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$2.09 \cdot 10^{-4}$	7.955	214.7	399.8	395.0
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$2.71 \cdot 10^{-4}$	10.334	168.2	446.4	439.1
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$3.87 \cdot 10^{-4}$	14.745	115.9	498.7	493.5
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$4.67 \cdot 10^{-4}$	17.781	92.3	522.3	518.8
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$5.41 \cdot 10^{-4}$	20.610	75.2	539.4	537.0
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$6.33 \cdot 10^{-4}$	24.095	62.9	551.6	554.6
$2.63 \cdot 10^{-5}$	$7.94 \cdot 10^{-4}$	30.228	48.0	566.5	577.0



$$K_a = 7095 \pm 247 \text{ M}^{-1}$$

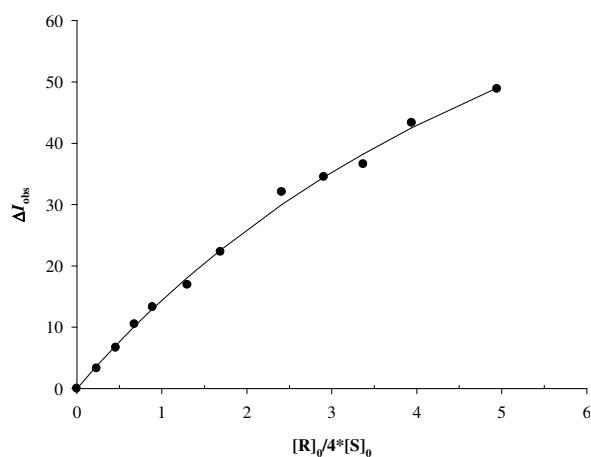
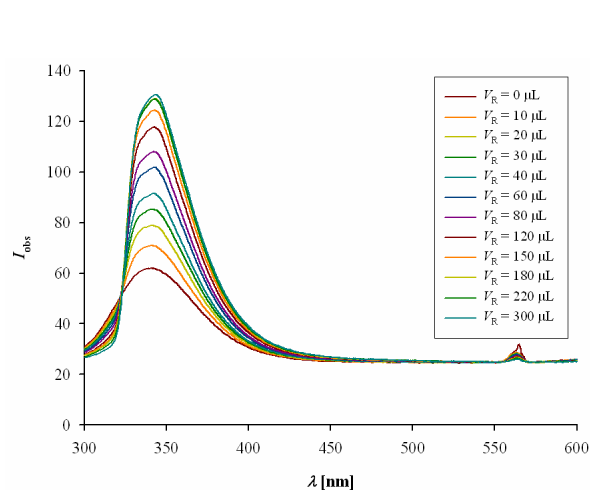
$$\Delta I_{\text{max}} = 682 \pm 7$$

#### 4.3.4.4 Fluorimetrische Titration zur Ermittlung der Bindungskonstanten ( $K_a$ ) des Wirt-Gast-Komplexes zwischen G6PDH (104) und 9j

Zur Bereitung einer Stammlösung des Enzyms **104** werden 100  $\mu\text{L}$  einer Suspension aus **104** in 1.1 mL Phosphatpuffer gelöst. Zu 700  $\mu\text{L}$  dieser Stammlösung werden in 11 Titrationsschritten insgesamt 300  $\mu\text{L}$  einer Lösung der Klammer **9j** in der Enzym-Stammlösung sukzessive zutitriert und nach jedem Titrationsschritt ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen.

Rezeptor	<b>9j</b>	$M(\mathbf{9j})$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M(\mathbf{104})$ [g/mol]	102000
$T$ [°C]	25	$m(\mathbf{9j})$ [mg]	0.067
Substrat	G6PDH ( <b>104</b> )	$m(\mathbf{104})$ [mg]	0.50
		$V_0(\mathbf{9j})$ [mL]	0.7
		$V_0(\mathbf{104})$ [mL]	1.2
		$[\mathbf{9j}]_0$ [mM]	0.27
		$[\mathbf{104}]_0$ [mM]	0.0163

$[\mathbf{9j}]_0$ [M]	$[\mathbf{104}]_0$ [M]	$\frac{[\mathbf{9j}]_0}{4 \cdot [\mathbf{104}]_0}$	$I_{\text{obs}}$ (344 nm)	$\Delta I_{\text{obs}}$	$\Delta I(\mathbf{9j})^*$	$\Delta I_{\text{korrr}}$	$\Delta I_{\text{calc}}$
0	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0	61.4	0	0	0	0
$3.79 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0.232	70.5	9.1	12.4	3.3	3.6
$7.48 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0.458	78.5	17.0	23.7	6.7	7.0
$1.11 \cdot 10^{-5}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0.677	84.8	23.4	33.9	10.5	10.1
$1.46 \cdot 10^{-5}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0.891	90.9	29.4	42.7	13.3	13.0
$2.13 \cdot 10^{-5}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	1.301	101.4	40.0	56.9	16.9	18.1
$2.76 \cdot 10^{-5}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	1.690	107.7	46.3	68.5	22.3	22.6
$3.94 \cdot 10^{-5}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	2.411	117.2	55.8	87.8	32.1	30.0
$4.75 \cdot 10^{-5}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	2.908	124.0	62.6	97.1	34.5	34.5
$5.51 \cdot 10^{-5}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	3.370	128.7	67.3	103.9	36.6	38.3
$6.44 \cdot 10^{-5}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	3.940	128.4	67.0	110.3	43.3	42.5
$8.08 \cdot 10^{-5}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	4.943	130.5	69.0	117.9	48.9	49.0



$$K_a = 9911 \pm 1531 \text{ M}^{-1}$$

$$\Delta I_{\text{max}} = 116 \pm 11$$

\* für die jeweiligen Konzentrationen interpolierte Fluoreszenzwerte für die Klammer **9j** aus dem Fluoreszenzexperiment in Kapitel 4.3.4.1

#### 4.3.4.5 Untersuchung der Assoziation von **9j**, **83** und **104** durch fluorimetrische Titration

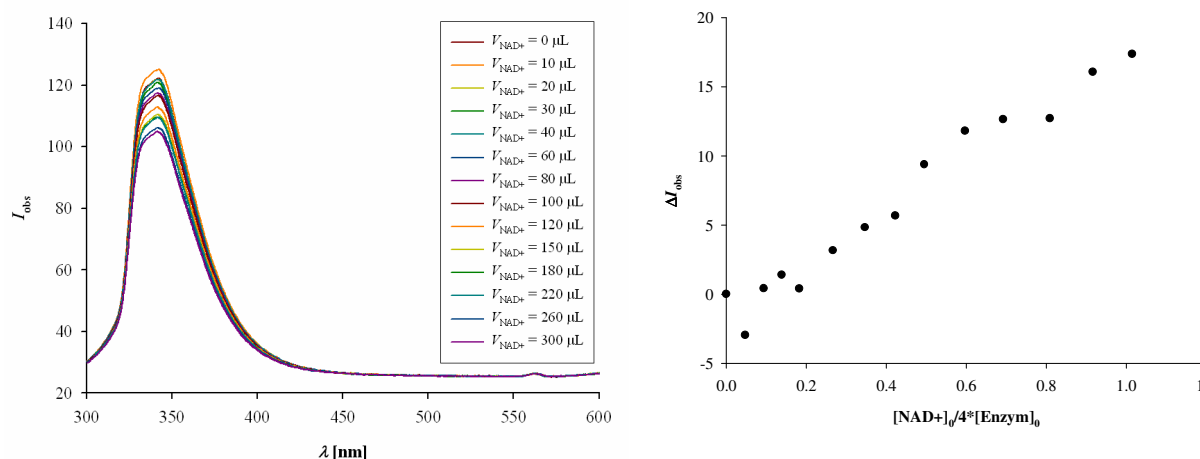
##### 4.3.4.5.1 Fluorimetrische Titration unter Konstanthaltung der Konzentrationen $[9j]_0$ und $[104]_0$ und Variation der Konzentration $[83]_0$

Zur Bereitung einer Stammlösung werden 300  $\mu\text{L}$  der Suspension aus **104** und die Masse  $m(\mathbf{9j})$  der Klammer **9j** in 900  $\mu\text{L}$  Phosphatpuffer gelöst. Zu dieser Stammlösung werden in 13 Titrationsschritten insgesamt 300  $\mu\text{L}$  einer Lösung aus **83** in der Stammlösung sukzessive titriert und nach jedem Titrationsschritt ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen.

Rezeptor	<b>9j</b>	$M(\mathbf{9j})$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M(\mathbf{104})$ [g/mol]	102000
		$M(\mathbf{83})$ [g/mol]	663.43
$T$ [ $^{\circ}\text{C}$ ]	25	$m(\mathbf{9j})$ [mg]	0.042
		$m(\mathbf{104})$ [mg]	1.50
Substrate	G6PDH ( <b>104</b> ); $\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> )	$m(\mathbf{83})$ [mg]	0.044
		$V_0$ [mL]	1.2
		$V(\mathbf{83})$ [mL]	0.4
		$[9j]_0$ [mM]	0.056
		$[104]_0$ [mM]	0.012
		$[83]_0$ [mM]	0.166

$[9j]_0$ [M]	$[104]_0$ [M]	$[83]_0$ [M]	$\frac{[83]_0}{4 \cdot [104]_0}$	$I_{\text{obs}}$ (344 nm)	$\Delta I_{\text{obs}}$	$\Delta I_{\text{calc}}$
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	0	0	122.2	0.0	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$2.34 \cdot 10^{-6}$	0.05	125.1	- 3.0	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$4.61 \cdot 10^{-6}$	0.09	121.8	0.4	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$6.82 \cdot 10^{-6}$	0.14	120.8	1.4	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$8.97 \cdot 10^{-6}$	0.18	121.8	0.4	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$1.31 \cdot 10^{-5}$	0.27	119.0	3.2	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$1.70 \cdot 10^{-5}$	0.35	117.4	4.8	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$2.07 \cdot 10^{-5}$	0.42	116.5	5.7	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$2.43 \cdot 10^{-5}$	0.50	112.8	9.4	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$2.93 \cdot 10^{-5}$	0.60	110.4	11.8	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$3.39 \cdot 10^{-5}$	0.69	109.5	12.6	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$3.97 \cdot 10^{-5}$	0.81	109.5	12.7	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$4.49 \cdot 10^{-5}$	0.92	106.1	16.1	—*
$5.63 \cdot 10^{-5}$	$1.23 \cdot 10^{-5}$	$4.98 \cdot 10^{-5}$	1.02	104.8	17.4	—*





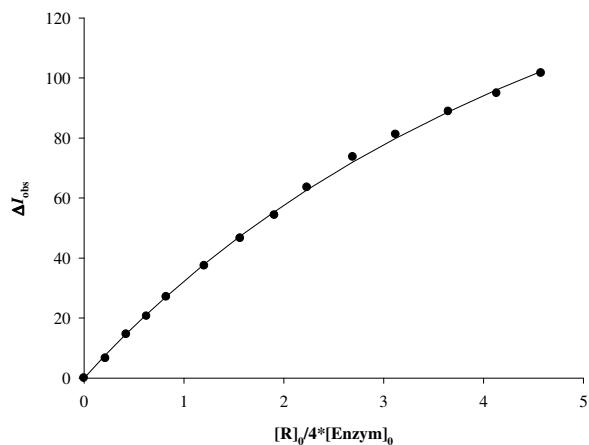
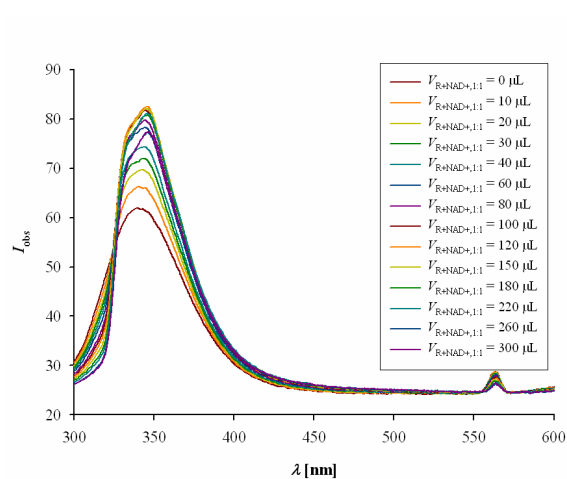
-\* keine Anpassung an die Datenpunkte möglich

#### 4.3.4.5.2 Fluorimetrische Titration unter Konstanthaltung der Konzentration $[\mathbf{104}]_0$ und Variation der Konzentrationen $[\mathbf{9j}]_0$ und $[\mathbf{83}]_0$

Zur Bereitung einer Stammlösung werden 100  $\mu\text{L}$  der Suspension aus **104** in 1.1 mL Phosphatpuffer gelöst. Zu dieser Stammlösung werden in 13 Titrationsschritten insgesamt 300  $\mu\text{L}$  einer Lösung aus **9j** und **83** in der Enzym-Stammlösung sukzessive titriert und nach jedem Titrationsschritt ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen.

Rezeptor	<b>9j</b>	$M(\mathbf{9j})$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M(\mathbf{104})$ [g/mol]	102000
		$M(\mathbf{83})$ [g/mol]	663.43
$T$ [°C]	25	$m(\mathbf{9j})$ [mg]	0.062
		$m(\mathbf{104})$ [mg]	0.50
Substrate	G6PDH ( <b>104</b> ); $\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> )	$m(\mathbf{83})$ [mg]	0.066
		$V_0$ [mL]	1.2
		$V(\mathbf{9j}+\mathbf{83})$ [mL]	0.4
		$[\mathbf{9j}]_0$ [mM]	0.249
		$[\mathbf{104}]_0$ [mM]	0.016
		$[\mathbf{83}]_0$ [mM]	0.249

$[9j]_0$	$[104]_0$	$[83]_0$	$[9j]_0$	$I_{\text{obs}}$	$\Delta I_{\text{obs}}$	$\Delta I(9j)^*$	$\Delta I_{\text{korr}}$	$\Delta I_{\text{calc}}$
[M]	[M]	[M]	$4 \cdot [104]_0$	(340 nm)				
0	$4.08 \cdot 10^{-6}$	0	0	61.2	0	0.0	0.0	0
$3.51 \cdot 10^{-6}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$3.50 \cdot 10^{-6}$	0.86	66.1	4.9	11.5	6.6	7.6
$6.92 \cdot 10^{-6}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$6.91 \cdot 10^{-6}$	1.69	68.7	7.5	22.1	14.6	14.7
$1.02 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.02 \cdot 10^{-5}$	2.50	72.1	10.9	31.5	20.6	21.2
$1.35 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.34 \cdot 10^{-5}$	3.29	74.2	13.0	40.1	27.0	27.2
$1.97 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.96 \cdot 10^{-5}$	4.81	77.6	16.4	53.8	37.4	37.9
$2.56 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$2.55 \cdot 10^{-5}$	6.24	79.5	18.3	64.8	46.5	47.3
$3.11 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$3.11 \cdot 10^{-5}$	7.61	82.0	20.7	75.0	54.3	55.4
$3.65 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$3.64 \cdot 10^{-5}$	8.91	81.5	20.3	83.8	63.5	62.6
$4.40 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$4.39 \cdot 10^{-5}$	10.74	81.0	19.8	93.4	73.6	72.0
$5.10 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$5.09 \cdot 10^{-5}$	12.45	80.4	19.2	100.4	81.2	79.9
$5.96 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$5.95 \cdot 10^{-5}$	14.56	79.6	18.3	107.2	88.9	88.7
$6.75 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$6.74 \cdot 10^{-5}$	16.49	78.4	17.2	112.1	94.9	96.0
$7.48 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$7.47 \cdot 10^{-5}$	18.27	75.3	14.0	115.7	101.6	102.1



$$K_a = 9201 \pm 527 \text{ M}^{-1}$$

$$\Delta I_{\text{max}} = 254 \pm 10$$

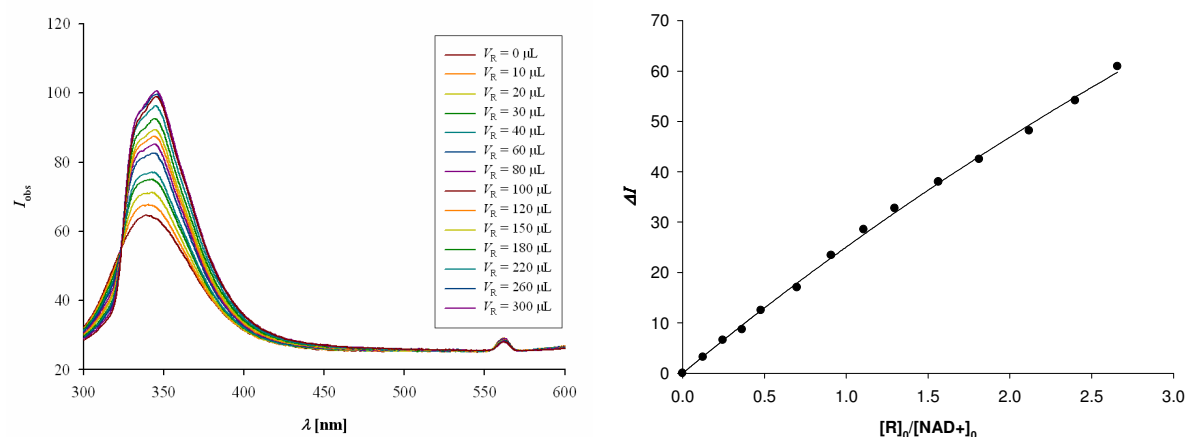
\* für die jeweiligen Konzentrationen interpolierte Fluoreszenzwerte für die Klammer **9j** aus dem Fluoreszenzexperiment in Kapitel 4.3.4.1

#### 4.3.4.5.3 Fluorimetrische Titration unter Konstanthaltung der Konzentrationen $[104]_0$ und $[83]_0$ und Variation der Konzentration $[9j]_0$

Zur Bereitung einer Stammlösung werden 100  $\mu\text{L}$  der Suspension aus **104** und die Masse  $m(\mathbf{83})$  an  $\text{NAD}^+$  (**83**) in 1.2 mL Phosphatpuffer gelöst. Zu dieser Stammlösung werden in 13 Titrationsschritten insgesamt 300  $\mu\text{L}$  einer Lösung aus **9j** in der Stammlösung sukzessive titriert und nach jedem Titrationsschritt ein Fluoreszenzspektrum aufgenommen.

Rezeptor	<b>9j</b>	$M(\mathbf{9j})$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	Phosphatpuffer	$M(\mathbf{104})$ [g/mol]	102000
		$M(\mathbf{83})$ [g/mol]	663.43
$T$ [ $^{\circ}\text{C}$ ]	25	$m(\mathbf{9j})$ [mg]	0.036
		$m(\mathbf{104})$ [mg]	0.50
Substrate	G6PDH ( <b>104</b> ); $\text{NAD}^+$ ( <b>83</b> )	$m(\mathbf{83})$ [mg]	0.013
		$V_0$ [mL]	1.2
		$V(\mathbf{9j})$ [mL]	0.4
		$[9j]_0$ [mM]	0.145
		$[104]_0$ [mM]	0.00408
		$[83]_0$ [mM]	0.0163

$[9j]_0$ [M]	$[104]_0$ [M]	$[83]_0$ [M]	$\frac{[9j]_0}{[83]_0}$	$I_{\text{obs}}$ (344 nm)	$\Delta I_{\text{obs}}$	$\Delta I(\mathbf{9j})^*$	$\Delta I_{\text{korrr}}$	$\Delta I_{\text{calc}}$
0	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0	64.5	0	0	0	0
$2.04 \cdot 10^{-6}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0.12	67.9	3.4	6.6	3.2	3.3
$4.02 \cdot 10^{-6}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0.25	71.0	6.5	13.1	6.6	6.5
$5.95 \cdot 10^{-6}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0.36	74.9	10.4	19.1	8.7	9.5
$7.82 \cdot 10^{-6}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0.48	76.6	12.1	24.7	12.5	12.5
$1.14 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0.70	82.1	17.6	34.6	17.0	17.9
$1.48 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	0.91	84.2	19.7	43.2	23.4	22.9
$1.81 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	1.11	86.5	22	50.6	28.5	27.6
$2.12 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	1.30	88.1	23.6	56.4	32.7	31.9
$2.55 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	1.56	90.9	26.4	64.4	37.0	37.7
$2.96 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	1.81	94.3	29.8	72.3	42.5	43.0
$3.46 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	2.12	97.2	32.7	80.9	48.1	49.3
$3.92 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	2.40	97.8	33.3	87.5	54.1	54.8
$4.34 \cdot 10^{-5}$	$4.08 \cdot 10^{-6}$	$1.63 \cdot 10^{-5}$	2.66	96.2	31.7	92.7	60.9	59.8



$$K_a = 5283 \pm 1072 \text{ M}^{-1}$$

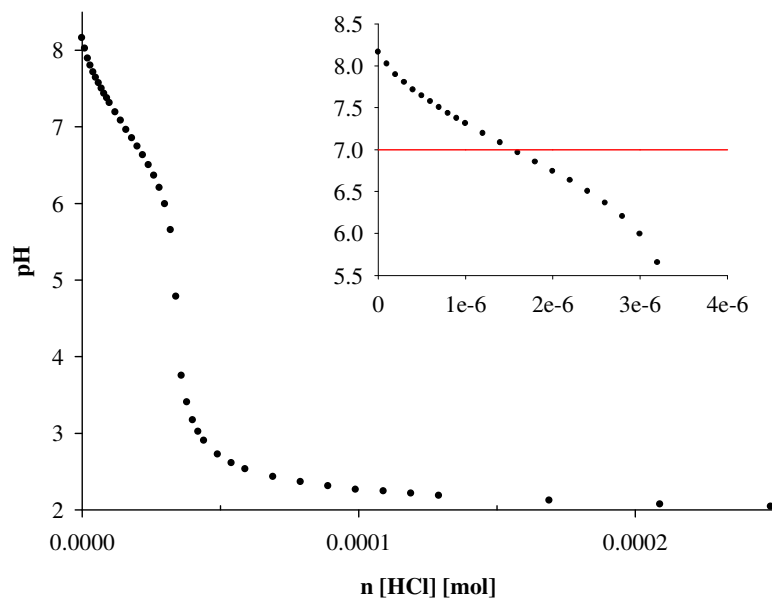
$$\Delta I_{\text{max}} = 339 \pm 56$$

\* für die jeweiligen Konzentrationen interpolierte Fluoreszenzwerte für die Klammer **9j** aus dem Fluoreszenzexperiment in Kapitel 4.3.4.1

#### 4.4 Bestimmung des $pK_S$ -Wertes der Klammer **9j** durch potentiometrische Titration

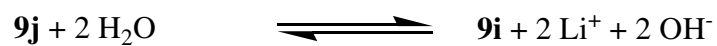
Substanz	<b>9j</b>	$M(\mathbf{9j})$ [g/mol]	622.13
Lösungsmittel	H <sub>2</sub> O		
$T$ [°C]	25	$m(\mathbf{9j})$ [mg]	18.9
		$V_0$ [mL]	10
		$[\mathbf{9j}]_0$ [mM]	3.04
		$[\text{HCl}]_0$ [mM]	10

$V(\text{HCl})$ [mL]	$n(\text{HCl})$ [mmol]	$[\mathbf{9j}]_0$ [mM]	pH
0.00	0	3.04	8.16
0.10	$1.00 \cdot 10^{-3}$	3.01	8.02
0.20	$2.00 \cdot 10^{-3}$	2.98	7.89
0.30	$3.00 \cdot 10^{-3}$	2.95	7.80
0.40	$4.00 \cdot 10^{-3}$	2.92	7.71
0.50	$5.00 \cdot 10^{-3}$	2.89	7.64
0.60	$6.00 \cdot 10^{-3}$	2.87	7.57
0.70	$7.00 \cdot 10^{-3}$	2.84	7.50
0.80	$8.00 \cdot 10^{-3}$	2.81	7.43
0.90	$9.00 \cdot 10^{-3}$	2.79	7.37
1.00	$1.00 \cdot 10^{-2}$	2.76	7.31
1.20	$1.20 \cdot 10^{-2}$	2.71	7.19
1.40	$1.40 \cdot 10^{-2}$	2.66	7.08
1.60	$1.60 \cdot 10^{-2}$	2.62	6.96
1.80	$1.80 \cdot 10^{-2}$	2.57	6.85
2.00	$2.00 \cdot 10^{-2}$	2.53	6.74
2.20	$2.20 \cdot 10^{-2}$	2.49	6.63
2.40	$2.40 \cdot 10^{-2}$	2.45	6.50
2.60	$2.60 \cdot 10^{-2}$	2.41	6.36
2.80	$2.80 \cdot 10^{-2}$	2.37	6.20
3.00	$3.00 \cdot 10^{-2}$	2.34	5.99
3.20	$3.20 \cdot 10^{-2}$	2.30	5.65
3.40	$3.40 \cdot 10^{-2}$	2.27	4.78
3.60	$3.60 \cdot 10^{-2}$	2.23	3.75
3.80	$3.80 \cdot 10^{-2}$	2.20	3.40
4.00	$4.00 \cdot 10^{-2}$	2.17	3.17
4.20	$4.20 \cdot 10^{-2}$	2.14	3.02
4.40	$4.40 \cdot 10^{-2}$	2.11	2.90
4.90	$4.90 \cdot 10^{-2}$	2.04	2.72
5.40	$5.40 \cdot 10^{-2}$	1.97	2.61
5.90	$5.90 \cdot 10^{-2}$	1.91	2.53
6.90	$6.90 \cdot 10^{-2}$	1.80	2.43
7.90	$7.90 \cdot 10^{-2}$	1.70	2.36
8.90	$8.90 \cdot 10^{-2}$	1.61	2.31
9.90	$9.90 \cdot 10^{-2}$	1.53	2.26
10.90	$1.09 \cdot 10^{-1}$	1.45	2.24
11.90	$1.19 \cdot 10^{-1}$	1.39	2.21
12.90	$1.29 \cdot 10^{-1}$	1.33	2.18
16.90	$1.69 \cdot 10^{-1}$	1.13	2.12
20.90	$2.09 \cdot 10^{-1}$	0.98	2.07
24.90	$2.49 \cdot 10^{-1}$	0.87	2.04



$$pK_s \approx 7$$

(für das in Gleichung  
1 beschriebene  
Gleichgewicht)

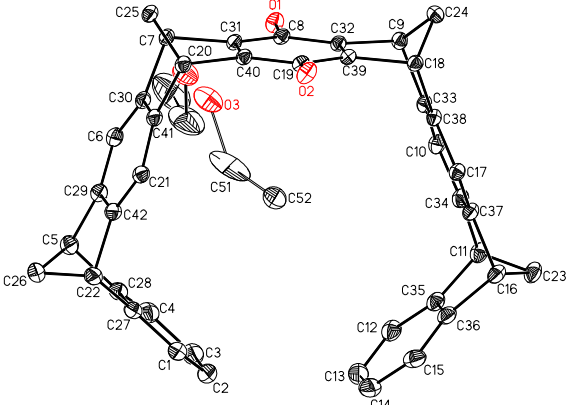


## 4.5 Kristallstrukturdaten

### 4.5.1 Darstellung von Einkristallen der Hydrochinonpinzette **7c**

Die Darstellung von Einkristallen der Hydrochinonpinzette **7c** erfolgte durch Umkristallisation des bei der Synthese von **7c** erhaltenen Rohproduktes aus Ethanol. Hierzu werden 61 mg des Rohproduktes in 25 mL siedendem Ethanol gelöst. Beim Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur werden innerhalb eines Tages für die Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten.

**Tabelle 4.1** Daten zur Strukturbestimmung von **7c**.

<p>Identifikationscode: bas-kla-47</p> <p>Summenformel: <math>C_{42}H_{30}O_2 \cdot C_2H_6O</math></p> <p>Formelmasse: 600.46 Da</p> <p>Kristallform: Block</p> <p>Kristallfarbe: blass braun</p> <p>Kristallgröße [mm]: 0.34·0.16·0.14</p>		
Messung	Zelldaten	
<p>Diffraktometer: Siemens SMART Dreikreisgoniometer mit APEX II Flächendetektor</p> <p>Messmethode: Strategie der Datensammlung mit dem Programm APEX 2/COSMO</p> <p>Steuersoftware: Bruker AXS APEX 2 Vers. 1.0-27 2005</p> <p>Messtemperatur [K]: 203(2)</p> <p><math>\lambda</math> [Å]: 0.71073</p> <p><math>\theta</math> (Messung) [°]: 1.87° - 34.11°</p> <p>Vollständigkeit [%]: 99.0</p> <p>Indexbereiche: - 65 ≤ h ≤ 65, - 11 ≤ k ≤ 11, - 34 ≤ l ≤ 34</p>	<p>Kristallsystem: monoklin</p> <p>Raumgruppe: <math>C 2/c</math></p> <p>Z: 8</p> <p><math>V</math> [Å<sup>3</sup>]: 6529.8(10)</p> <p>Reflexe (Zelle): 9216</p> <p><math>\theta</math> (Zelle) [°]: 2.65 - 33.95°</p> <p>Dichte [gcm<sup>-3</sup>]: 1.222</p> <p>F(000): 2534</p>	<p><math>a</math> [Å]: 41.763(4)</p> <p><math>b</math> [Å]: 7.1751(6)</p> <p><math>c</math> [Å]: 21.7981(19)</p> <p><math>\alpha</math> [°]: 90</p> <p><math>\beta</math> [°]: 91.454(5)</p> <p><math>\gamma</math> [°]: 90</p>

Datenreduktion	Verfeinerung
<p>Datenreduktion: Bruker AXS APEX 2 Vers. 1.0-27 2005</p> <p>Absorptionskorrektur: Bruker AXS APEX 2 Vers. 1.0-27 2005</p> <p><math>\mu</math> [mm<sup>-1</sup>]: 0.075</p> <p>Absorptionskorrektur: empirisch</p> <p>Details: R. H. Blessing, <i>Acta Cryst.</i> <b>1995</b>, <i>A51</i>, 33-38</p> <p><math>R_{\text{merge}}</math> vor/nach Korrektur: 0.0979/0.0356</p> <p>Transmission max./min.: 0.97/0.92</p> <p>Reflexe: 148802</p> <p>Unabhängige Reflexe: 13321</p> <p><math>R_{\text{int}}</math>: 0.0403</p>	<p>Programm: Bruker AXS SHELXTL Vers. 6.12 W95/98/NT/2000/ME</p> <p>Daten/Beschränkungen/Parameter: 8835/0/451</p> <p>Güte der Anpassung auf <math>F^2</math>: 1.035</p> <p>Gewichtung: <math>w = 1/[s^2 (F_o^2) + 0.1151 \cdot P)^2 + 3.6869 \cdot P]</math> mit <math>P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3</math></p> <p><math>R_1/wR_2</math> (obs.): 0.0674/0.1792</p> <p><math>R_1/wR_2</math> (alle Daten): 0.1056/0.2098</p> <p><math>\rho</math> min/max [eÅ<sup>-3</sup>]: 1.235/- 0.281</p>
<p>Die Wasserstoffatome wurden in idealisierter Geometrie reitend mit dem 1.2-fachen isotropen Versetzungsparameter des äquivalenten <math>U_{ij}</math> des entsprechenden Kohlenstoffatoms verfeinert. Die Position der Hydroxy-Wasserstoffatome wurde aus einer Differenz-Fouriertransformation erhalten und ebenfalls als reitende Gruppe mit dem 1.5-fachen isotropen Versetzungsparameter des äquivalenten <math>U_{ij}</math> der entsprechenden Hydroxy-Sauerstoffatome verfeinert.</p> <p>Die Positionen der Hydroxy-Wasserstoffatome des Ethanol's können nicht bestimmt werden. Die Atome des Ethanol's C(51) - O(3) sind über zwei Seiten mit dem Besetzungsfaktor 0.5 zusammen mit den reitenden Wasserstoffatomen fehlgeordnet.</p>	



**Tabelle 4.2** Fraktionale Atomkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und äquivalente, anisotrope Versetzungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für **7c**.  $U(\text{eq})$  ist als ein 1/3 der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors definiert.

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
O(1)	1138(1)	7009(1)	10477(1)	28(1)
O(2)	1520(1)	14337(1)	11007(1)	31(1)
C(1)	1838(1)	12863(2)	7631(1)	35(1)
C(2)	1580(1)	12201(3)	7270(1)	41(1)
C(3)	1525(1)	10315(3)	7207(1)	43(1)
C(4)	1726(1)	9014(3)	7494(1)	39(1)
C(5)	2241(1)	8683(2)	8232(1)	35(1)
C(6)	2047(1)	8098(2)	9366(1)	28(1)
C(7)	1871(1)	8293(2)	10527(1)	25(1)
C(8)	1236(1)	8823(2)	10591(1)	22(1)
C(9)	643(1)	10107(2)	10713(1)	24(1)
C(10)	360(1)	10759(2)	9622(1)	26(1)
C(11)	106(1)	12186(2)	8590(1)	31(1)
C(12)	504(1)	11804(3)	7662(1)	38(1)
C(13)	731(1)	12745(3)	7317(1)	45(1)
C(14)	804(1)	14576(3)	7435(1)	45(1)
C(15)	657(1)	15560(3)	7906(1)	40(1)
C(16)	237(1)	15200(2)	8801(1)	30(1)
C(17)	532(1)	14545(2)	9877(1)	24(1)
C(18)	783(1)	13117(2)	10911(1)	23(1)
C(19)	1416(1)	12587(2)	10850(1)	22(1)
C(20)	2004(1)	11344(2)	10677(1)	24(1)
C(21)	2182(1)	11981(2)	9526(1)	26(1)
C(22)	2332(1)	11794(2)	8344(1)	32(1)
C(23)	-72(1)	14083(2)	8642(1)	34(1)
C(24)	586(1)	11567(2)	11228(1)	28(1)
C(25)	2095(1)	9431(2)	10971(1)	27(1)
C(26)	2524(1)	10063(3)	8134(1)	40(1)
C(27)	2039(1)	11584(2)	7915(1)	31(1)
C(28)	1984(1)	9669(2)	7844(1)	33(1)
C(29)	2168(1)	9168(2)	8896(1)	29(1)
C(30)	1999(1)	8997(2)	9921(1)	25(1)
C(31)	1557(1)	9360(2)	10618(1)	22(1)
C(32)	1009(1)	10188(2)	10706(1)	22(1)
C(33)	523(1)	11258(2)	10163(1)	23(1)
C(34)	280(1)	12191(2)	9218(1)	27(1)
C(35)	357(1)	12760(2)	8128(1)	31(1)
C(36)	434(1)	14619(2)	8251(1)	32(1)
C(37)	363(1)	14043(2)	9343(1)	26(1)
C(38)	608(1)	13109(2)	10284(1)	22(1)
C(39)	1095(1)	12037(2)	10834(1)	21(1)
C(40)	1642(1)	11218(2)	10729(1)	22(1)
C(41)	2073(1)	10885(2)	10004(1)	24(1)
C(42)	2227(1)	11079(2)	8968(1)	28(1)
C511	1341(2)	4599(12)	9010(2)	100(2)
C521	1271(2)	2366(10)	8997(3)	115(3)
O31	1437(1)	5019(5)	9609(1)	51(1)
C512	1260(2)	7260(30)	8885(3)	130(8)
C522	1151(2)	9509(15)	8854(4)	60(2)
O32	1354(2)	5970(10)	9453(3)	54(2)

**Tabelle 4.3** Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für **7c**.

O(1) - C(8)	1.3857(15)	C(6) - C(30)	1.3891(19)
O(2) - C(19)	1.3688(15)	C(7) - C(30)	1.5253(18)
C(1) - C(27)	1.378(2)	C(7) - C(31)	1.5370(17)
C(1) - C(2)	1.403(2)	C(7) - C(25)	1.5583(19)
C(2) - C(3)	1.379(3)	C(8) - C(32)	1.3909(17)
C(3) - C(4)	1.395(2)	C(8) - C(31)	1.3926(16)
C(4) - C(28)	1.383(2)	C(9) - C(33)	1.5295(18)
C(5) - C(28)	1.526(2)	C(9) - C(32)	1.5299(16)
C(5) - C(29)	1.5272(19)	C(9) - C(24)	1.5567(19)
C(5) - C(26)	1.559(2)	C(10) - C(34)	1.3885(19)
C(6) - C(29)	1.386(2)	C(10) - C(33)	1.3941(18)
C(11) - C(35)	1.527(2)	C512 - O32	1.588(16)
C(11) - C(34)	1.5323(18)	C512 - C522	1.68(2)
C(11) - C(23)	1.558(2)		
C(12) - C(35)	1.383(2)	C(27) - C(1) - C(2)	118.46(16)
C(12) - C(13)	1.398(3)	C(3) - C(2) - C(1)	120.84(15)
C(13) - C(14)	1.372(3)	C(2) - C(3) - C(4)	120.97(16)
C(14) - C(15)	1.400(3)	C(28) - C(4) - C(3)	118.13(16)
C(15) - C(36)	1.386(2)	C(28) - C(5) - C(29)	105.31(11)
C(16) - C(37)	1.5269(18)	C(28) - C(5) - C(26)	98.97(13)
C(16) - C(36)	1.528(2)	C(29) - C(5) - C(26)	98.98(12)
C(16) - C(23)	1.553(2)	C(29) - C(6) - C(30)	116.70(13)
C(17) - C(38)	1.3914(17)	C(30) - C(7) - C(31)	105.46(10)
C(17) - C(37)	1.3924(17)	C(30) - C(7) - C(25)	98.46(10)
C(18) - C(39)	1.5282(17)	C(31) - C(7) - C(25)	99.17(10)
C(18) - C(38)	1.5316(17)	O(1) - C(8) - C(32)	119.51(10)
C(18) - C(24)	1.5554(18)	O(1) - C(8) - C(31)	123.27(11)
C(19) - C(40)	1.3927(17)	C(32) - C(8) - C(31)	117.19(11)
C(19) - C(39)	1.3959(16)	C(33) - C(9) - C(32)	106.23(10)
C(20) - C(40)	1.5250(16)	C(33) - C(9) - C(24)	98.56(10)
C(20) - C(41)	1.5368(18)	C(32) - C(9) - C(24)	98.75(10)
C(20) - C(25)	1.5573(18)	C(34) - C(10) - C(33)	116.82(12)
C(21) - C(41)	1.3917(18)	C(35) - C(11) - C(34)	105.84(11)
C(21) - C(42)	1.3932(19)	C(35) - C(11) - C(23)	98.57(12)
C(22) - C(42)	1.5286(19)	C(34) - C(11) - C(23)	98.61(11)
C(22) - C(27)	1.529(2)	C(35) - C(12) - C(13)	118.37(16)
C(22) - C(26)	1.554(2)	C(14) - C(13) - C(12)	120.80(16)
C(27) - C(28)	1.402(2)	C(13) - C(14) - C(15)	121.39(17)
C(29) - C(42)	1.401(2)	C(36) - C(15) - C(14)	117.73(17)
C(30) - C(41)	1.4004(19)	C(37) - C(16) - C(36)	106.13(11)
C(31) - C(40)	1.3988(17)	C(37) - C(16) - C(23)	99.24(12)
C(32) - C(39)	1.4006(17)	C(36) - C(16) - C(23)	98.35(11)
C(33) - C(38)	1.3988(17)	C(38) - C(17) - C(37)	116.39(12)
C(34) - C(37)	1.3983(19)	C(39) - C(18) - C(38)	106.75(9)
C(35) - C(36)	1.397(2)	C(39) - C(18) - C(24)	98.45(10)
C511 - O31	1.389(6)	C(38) - C(18) - C(24)	98.55(10)
C511 - C521	1.629(10)	O(2) - C(19) - C(40)	118.83(10)
O(2) - C(19) - C(39)	124.33(11)	C(10) - C(33) - C(9)	131.94(12)
C(40) - C(19) - C(39)	116.75(11)	C(38) - C(33) - C(9)	106.74(10)
C(40) - C(20) - C(41)	105.62(9)	C(10) - C(34) - C(37)	121.66(12)
C(40) - C(20) - C(25)	98.48(10)	C(10) - C(34) - C(11)	131.68(12)
C(41) - C(20) - C(25)	98.91(10)	C(37) - C(34) - C(11)	106.65(11)
C(41) - C(21) - C(42)	116.42(12)	C(12) - C(35) - C(36)	120.67(15)
C(42) - C(22) - C(27)	105.61(11)	C(12) - C(35) - C(11)	132.50(15)
C(42) - C(22) - C(26)	98.99(12)	C(36) - C(35) - C(11)	106.82(12)
C(27) - C(22) - C(26)	98.72(12)	C(15) - C(36) - C(35)	121.02(14)
C(16) - C(23) - C(11)	93.99(10)	C(15) - C(36) - C(16)	132.42(15)
C(18) - C(24) - C(9)	93.97(9)	C(35) - C(36) - C(16)	106.54(13)

C(20) - C(25) - C(7)	94.07(9)	C(17) - C(37) - C(34)	121.80(12)
C(22) - C(26) - C(5)	93.94(11)	C(17) - C(37) - C(16)	131.57(12)
C(1) - C(27) - C(28)	120.43(14)	C(34) - C(37) - C(16)	106.63(11)
C(1) - C(27) - C(22)	132.60(15)	C(17) - C(38) - C(33)	121.99(11)
C(28) - C(27) - C(22)	106.94(13)	C(17) - C(38) - C(18)	131.46(11)
C(4) - C(28) - C(27)	121.17(14)	C(33) - C(38) - C(18)	106.55(10)
C(4) - C(28) - C(5)	132.47(15)	C(19) - C(39) - C(32)	120.91(11)
C(27) - C(28) - C(5)	106.31(13)	C(19) - C(39) - C(18)	132.32(11)
C(6) - C(29) - C(42)	121.64(13)	C(32) - C(39) - C(18)	106.72(10)
C(6) - C(29) - C(5)	131.33(14)	C(19) - C(40) - C(31)	122.34(11)
C(42) - C(29) - C(5)	106.92(12)	C(19) - C(40) - C(20)	130.70(11)
C(6) - C(30) - C(41)	121.77(12)	C(31) - C(40) - C(20)	106.95(10)
C(6) - C(30) - C(7)	131.46(12)	C(21) - C(41) - C(30)	121.59(12)
C(41) - C(30) - C(7)	106.76(11)	C(21) - C(41) - C(20)	131.81(12)
C(8) - C(31) - C(40)	120.68(11)	C(30) - C(41) - C(20)	106.59(11)
C(8) - C(31) - C(7)	132.83(11)	C(21) - C(42) - C(29)	121.73(12)
C(40) - C(31) - C(7)	106.46(10)	C(21) - C(42) - C(22)	131.92(13)
C(8) - C(32) - C(39)	122.04(11)	C(29) - C(42) - C(22)	106.33(12)
C(8) - C(32) - C(9)	131.43(11)	O31 - C511 - C521	106.0(6)
C(39) - C(32) - C(9)	106.52(10)	O32 - C512 - C522	130.9(8)
C(10) - C(33) - C(38)	121.32(11)		

**Tabelle 4.4** Anisotrope Versetzungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für **7c**. Der Exponent des anisotropen Versetzungsfaktors besitzt die Form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O(1)	27(1)	18(1)	40(1)	1(1)	- 2(1)	- 2(1)
O(2)	30(1)	20(1)	44(1)	- 1(1)	- 10(1)	- 2(1)
C(1)	32(1)	42(1)	32(1)	7(1)	5(1)	3(1)
C(2)	32(1)	58(1)	32(1)	5(1)	- 1(1)	8(1)
C(3)	35(1)	63(1)	30(1)	- 5(1)	- 3(1)	0(1)
C(4)	42(1)	46(1)	29(1)	- 6(1)	1(1)	0(1)
C(5)	37(1)	39(1)	30(1)	- 2(1)	4(1)	10(1)
C(6)	27(1)	25(1)	33(1)	0(1)	0(1)	4(1)
C(7)	22(1)	23(1)	29(1)	5(1)	0(1)	3(1)
C(8)	22(1)	18(1)	25(1)	3(1)	- 2(1)	- 1(1)
C(9)	20(1)	23(1)	30(1)	3(1)	1(1)	- 2(1)
C(10)	22(1)	25(1)	33(1)	- 3(1)	- 2(1)	- 1(1)
C(11)	26(1)	34(1)	31(1)	- 6(1)	- 8(1)	1(1)
C(12)	37(1)	47(1)	30(1)	- 8(1)	- 8(1)	9(1)
C(13)	39(1)	66(1)	29(1)	- 5(1)	- 2(1)	12(1)
C(14)	40(1)	66(1)	31(1)	8(1)	- 2(1)	2(1)
C(15)	44(1)	44(1)	31(1)	7(1)	- 6(1)	1(1)
C(16)	32(1)	29(1)	28(1)	- 1(1)	- 7(1)	7(1)
C(17)	24(1)	22(1)	25(1)	- 2(1)	- 2(1)	3(1)
C(18)	25(1)	22(1)	22(1)	0(1)	0(1)	3(1)
C(19)	23(1)	19(1)	23(1)	1(1)	- 4(1)	- 1(1)
C(20)	19(1)	27(1)	26(1)	1(1)	- 3(1)	- 2(1)
C(21)	20(1)	27(1)	29(1)	4(1)	- 2(1)	- 3(1)
C(22)	26(1)	41(1)	30(1)	6(1)	3(1)	- 2(1)
C(23)	27(1)	42(1)	34(1)	- 4(1)	- 8(1)	7(1)
C(24)	26(1)	30(1)	28(1)	3(1)	5(1)	1(1)
C(25)	21(1)	32(1)	29(1)	5(1)	- 3(1)	3(1)
C(26)	30(1)	58(1)	34(1)	6(1)	6(1)	9(1)
C(27)	28(1)	41(1)	25(1)	3(1)	3(1)	1(1)
C(28)	33(1)	41(1)	25(1)	0(1)	3(1)	3(1)
C(29)	26(1)	33(1)	28(1)	1(1)	- 1(1)	4(1)

C(30)	20(1)	25(1)	29(1)	3(1)	- 1(1)	2(1)
C(31)	20(1)	21(1)	25(1)	3(1)	- 1(1)	1(1)
C(32)	19(1)	22(1)	24(1)	3(1)	- 1(1)	- 1(1)
C(33)	18(1)	23(1)	28(1)	0(1)	- 1(1)	0(1)
C(34)	23(1)	29(1)	28(1)	- 4(1)	- 4(1)	1(1)
C(35)	30(1)	38(1)	27(1)	- 3(1)	- 8(1)	6(1)
C(36)	32(1)	36(1)	26(1)	2(1)	- 7(1)	6(1)
C(37)	25(1)	26(1)	26(1)	- 1(1)	- 4(1)	4(1)
C(38)	19(1)	23(1)	24(1)	- 1(1)	- 1(1)	2(1)
C(39)	22(1)	21(1)	22(1)	2(1)	- 2(1)	1(1)
C(40)	20(1)	23(1)	24(1)	2(1)	- 2(1)	- 1(1)
C(41)	19(1)	28(1)	27(1)	2(1)	- 2(1)	- 1(1)
C(42)	21(1)	34(1)	27(1)	4(1)	0(1)	- 1(1)
C511	89(4)	173(8)	39(2)	- 20(3)	1(2)	- 25(4)
C521	154(7)	103(5)	91(5)	- 47(4)	49(5)	- 6(5)
O31	61(2)	54(2)	37(1)	- 12(1)	6(1)	- 3(2)
C512	46(4)	330(20)	18(3)	- 12(6)	- 16(3)	- 87(9)
C522	63(5)	83(6)	34(3)	- 2(4)	8(3)	23(5)
O32	67(4)	54(4)	40(3)	- 20(3)	9(3)	- 19(3)

**Tabelle 4.5** Wasserstoffatomkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und äquivalente, anisotrope Versetzungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für **7c**.

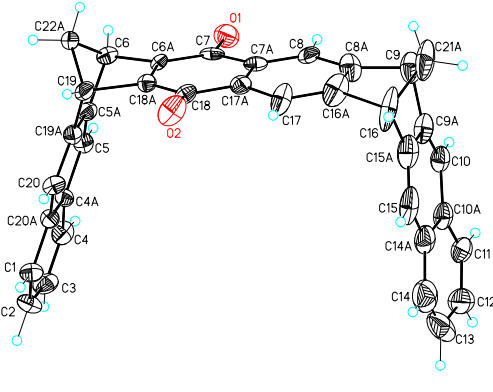
	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
H(1A)	1227	6689	10130	42
H(2A)	1377	15144	10908	47
H(1)	1874	14176	7682	42
H(2)	1441	13072	7062	49
H(3)	1344	9892	6963	51
H(4)	1687	7701	7451	47
H(5)	2281	7395	8142	42
H(6)	1997	6801	9311	34
H(7)	1865	6967	10585	29
H(9)	548	8900	10764	29
H(10)	304	9488	9534	32
H(11)	- 21	11107	8492	37
H(12)	451	10525	7578	46
H(13)	835	12098	6993	54
H(14)	960	15195	7191	55
H(15)	707	16842	7988	48
H(16)	214	16514	8869	36
H(17)	592	15814	9960	29
H(18)	798	14293	11119	27
H(20)	2108	12427	10848	29
H(21)	2222	13289	9576	31
H(22)	2441	12971	8339	38
H(23A)	- 223	14107	8966	41
H(23B)	- 173	14465	8261	41
H(24A)	677	11200	11619	34
H(24B)	364	11883	11266	34
H(25A)	2317	9118	10932	33
H(25B)	2034	9336	11392	33
H(26A)	2584	10140	7712	48
H(26B)	2708	9809	8393	48
H51A1	1146	5265	8914	120
H51B1	1500	4935	8719	120

H52A1	1195	1972	8598	173
H52B1	1468	1737	9100	173
H52C1	1114	2067	9295	173
H51C2	1453	7213	8654	156
H51D2	1100	6582	8654	156
H52D2	1123	9936	8439	90
H52E2	952	9614	9062	90
H52F2	1311	10257	9062	90

#### 4.5.2 Darstellung von Einkristallen der Naphthalinklammer **10p**

19 mg (0.04 mmol) **10p** werden in 10 mL Ethanol in der Siedehitze suspendiert. Es wird dann gerade so viel Chloroform zugegeben, dass eine klare Lösung entsteht. Zur Vermeidung von Kristallisationskeimen wird die Lösung filtriert und an einem vibrationsarmen Ort in einem NMR-Röhrchen aufbewahrt. Das Röhrchen wird mit einem Deckel verschlossen, der mit einer Kanüle penetriert wird, so dass das Chloroform langsam verdunsten kann. Nach 2 Wochen werden für die Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten.

**Tabelle 4.6** Daten zur Strukturbestimmung von **10p**

<p>Identifikationscode: bas-kla-03</p> <p>Summenformel: <math>C_{36}H_{22}O_2 \cdot 1/8 CHCl_3</math></p> <p>Formelmasse: 501.46 Da</p> <p>Kristallform: Nadel</p> <p>Kristallfarbe: farblos</p> <p>Kristallgröße [mm]: 0.28·0.10·0.08</p>		
Messung	Zelldaten	
<p>Diffraktometer: Siemens SMART Dreikreisgoniometer mit APEX II Flächendetektor</p> <p>Messmethode: Strategie der Datensammlung mit dem Programm APEX 2/COSMO</p> <p>Steuersoftware: Bruker AXS APEX 2 Vers. 2.0-2 2006</p> <p>Messtemperatur [K]: 203(2)</p> <p><math>\lambda</math> [Å]: 0.71073</p> <p><math>\theta</math> (Messung) [°]: 1.53° - 25.41°</p> <p>Vollständigkeit [%]: 99.1</p> <p>Indexbereiche: <math>-32 \leq h \leq 32</math>, <math>-36 \leq k \leq 36</math>, <math>-31 \leq l \leq 30</math></p>	<p>Kristallsystem: orthorhombisch</p> <p>Raumgruppe: <i>Aba2</i></p> <p>Z: 32</p> <p><math>V</math> [Å<sup>3</sup>]: 20929.4(12)</p> <p>Reflexe (Zelle): 6939</p> <p><math>\theta</math> (Zelle) [°]: 2.20° - 20.43°</p> <p>Dichte [gcm<sup>-3</sup>]: 1.273</p> <p>F(000): 8360</p>	<p><math>a</math> [Å]: 26.6526(9)</p> <p><math>b</math> [Å]: 0.5439(10)</p> <p><math>c</math> [Å]: 25.7095(9)</p> <p><math>\alpha</math> [°]: 90</p> <p><math>\beta</math> [°]: 90</p> <p><math>\gamma</math> [°]: 90</p>

Datenreduktion	Verfeinerung
Datenreduktion: Bruker AXS APEX 2 Vers. 2.0-2006 Absorptionskorrektur: Bruker AXS APEX 2 Vers. 2.0-2006 $\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]: 0.114 Absorptionskorrektur: empirisch Details: R. H. Blessing, <i>Acta Cryst.</i> <b>1995</b> , A51, 33-38 $R_{\text{merge}}$ vor/nach Korrektur: 0.2002 / 0.1117 Transmission max./min.: 0.98 / 0.49 Reflexe: 331343 Unabhängige Reflexe: 19111 $R_{\text{int}}$ : 0.0988	Programm: Bruker AXS SHELXTL Vers. 6.12 W95/98/NT/2000/ME Daten/Beschränkungen/Parameter: 11672/1/1405 Güte der Anpassung auf $F^2$ : 1.011 Gewichtung: $w = 1/[\sigma^2 (F_o^2) + (0.1948 \cdot P)^2 + 31.924 \cdot P]$ mit $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ $R_1/wR_2$ (obs.): 0.1027/0.2687 $R_1/wR_2$ (alle Daten): 0.1614/0.3175 Flackparameter: 0.4(2) H. D. Flack, <i>Acta Cryst.</i> <b>1993</b> , A39, 876-881 $e$ min/max [eÅ <sup>-3</sup> ]: 1.144/- 0.473 Die absolute Struktur kann nicht zuverlässig bestimmt werden.
<p>Die Wasserstoffatome wurden in idealisierter Geometrie reitend mit dem 1.2-fachem isotropen Versetzungsparameter des äquivalenten <math>U_{ij}</math> des entsprechenden Kohlenstoffatoms verfeinert.</p> <p>Der hohe R-Wert wird durch die schlechte Kristallqualität hervorgerufen. Trotz mehrerer Versuche der Rekristallisation konnten keine besseren Kristalle erhalten werden.</p> <p>Die alternative zentrosymmetrische Raumgruppe <i>Ccca</i> wurde nicht bestätigt, da dies <i>C2</i>-Symmetrie erfordert, die jedoch nicht vorliegt. Der pseudo-zentrosymmetrische Charakter wird auch durch die sehr schwachen aber häufig erhaltenen Intensitäten für <math>l = 2n+1</math> Reflexe in <b>10p</b> bewiesen.</p>	

**Tabelle 4.7** Fraktionale Atomkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und äquivalente, anisotrope Versetzungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für **10p**.  $U(\text{eq})$  ist als 1/3 der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors definiert.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	4443(2)	5731(2)	2384(2)	65(1)
O(2)	4269(2)	6819(2)	752(2)	78(2)
O(3)	570(2)	4276(2)	2945(2)	56(1)
O(4)	723(2)	5336(2)	4597(2)	75(2)
O(5)	521(3)	3683(3)	5966(4)	129(3)
O(6)	774(4)	2606(3)	7543(5)	156(4)
O(7)	4446(3)	5123(2)	6449(2)	83(2)
O(8)	4217(2)	4071(2)	4788(2)	63(1)
C(1)	2432(3)	5338(2)	323(3)	52(2)
C(2)	2045(3)	5103(3)	497(3)	56(2)
C(3)	2101(3)	4843(2)	926(3)	59(2)
C(4)	2541(3)	4812(2)	1174(3)	51(2)
C(4A)	2967(2)	5045(2)	997(3)	40(2)
C(5A)	3836(2)	5279(2)	1091(2)	39(2)
C(5)	3448(3)	5029(2)	1252(3)	42(2)
C(6A)	4370(2)	5820(2)	1489(2)	34(2)
C(6)	4359(2)	5352(2)	1279(3)	45(2)
C(7A)	4396(2)	6446(2)	2098(3)	40(2)

---

C(7)	4399(2)	5974(2)	1994(2)	35(2)
C(8)	4429(2)	6601(2)	2604(3)	47(2)
C(8A)	4400(3)	7062(3)	2696(3)	62(2)
C(9A)	3817(4)	7453(2)	3217(3)	63(2)
C(9)	4374(4)	7320(3)	3195(4)	71(2)
C(10A)	2938(3)	7453(2)	3430(3)	55(2)
C(10)	3435(3)	7315(2)	3530(3)	52(2)
C(11)	2525(4)	7335(2)	3748(3)	61(2)
C(12)	2072(4)	7428(3)	3648(4)	83(3)
C(13)	1975(6)	7698(3)	3161(6)	117(5)
C(14A)	2852(4)	7713(2)	2974(3)	69(2)
C(14)	2354(5)	7829(3)	2859(5)	98(3)
C(15A)	3734(4)	7730(2)	2778(3)	71(3)
C(15)	3267(5)	7859(2)	2665(3)	82(3)
C(16A)	4325(4)	7338(3)	2269(4)	76(3)
C(16)	4210(5)	7795(3)	2501(4)	101(4)
C(17A)	4337(2)	6730(2)	1664(3)	42(2)
C(17)	4288(3)	7180(2)	1754(3)	65(2)
C(18A)	4306(2)	6102(2)	1086(2)	35(1)
C(18)	4297(2)	6561(2)	1147(3)	42(2)
C(19A)	3758(2)	5569(2)	651(2)	36(2)
C(19)	4250(2)	5817(2)	587(3)	45(2)
C(20A)	2907(2)	5329(2)	566(3)	42(2)
C(20)	3320(2)	5588(2)	397(3)	40(2)
C(21A)	4590(5)	7763(3)	2979(5)	104(4)
C(22A)	4619(2)	5448(2)	750(2)	42(2)
C(1J)	2377(3)	3528(2)	6461(3)	60(2)
C(2J)	2023(3)	3651(3)	6810(4)	70(3)
C(3J)	2127(3)	3901(3)	7233(4)	70(2)
C(4D)	2998(2)	3933(2)	6966(3)	41(2)
C(4J)	2614(3)	4041(2)	7325(3)	48(2)
C(5J)	3496(2)	4097(2)	7027(2)	39(2)
C(5D)	3841(2)	3988(2)	6670(2)	36(2)
C(6D)	4393(2)	4394(2)	6123(2)	35(2)
C(6J)	4397(2)	4127(2)	6599(3)	43(2)
C(7D)	4358(2)	5075(2)	5544(3)	36(1)
C(7J)	4409(2)	4889(2)	6077(2)	38(2)
C(8J)	4386(2)	5523(2)	5496(3)	40(2)
C(8D)	4341(2)	5704(2)	5000(3)	46(2)
C(9G)	4304(3)	6169(2)	4825(3)	51(2)
C(9D)	3752(3)	6219(2)	4645(3)	48(2)
C(10D)	2882(3)	6394(2)	4652(3)	48(2)
C(10G)	3363(3)	6433(2)	4873(3)	49(2)
C(11G)	2447(3)	6590(2)	4871(3)	54(2)
C(12G)	1990(3)	6563(2)	4644(4)	66(2)
C(13G)	1942(3)	6319(3)	4183(4)	69(2)
C(14D)	2817(3)	6151(2)	4188(3)	52(2)
C(14G)	2342(3)	6117(2)	3957(3)	61(2)
C(15D)	3700(3)	5955(2)	4201(3)	51(2)
C(15G)	3233(3)	5923(2)	3974(3)	58(2)
C(16D)	4279(3)	5435(2)	4566(3)	52(2)
C(16G)	4195(3)	5736(3)	4105(3)	66(2)
C(17D)	4296(2)	4793(2)	5130(3)	37(2)
C(17G)	4250(2)	4975(2)	4610(3)	48(2)
C(18D)	4299(2)	4144(2)	5709(3)	38(2)
C(18J)	4256(2)	4314(2)	5189(3)	41(2)
C(19J)	4216(2)	3683(2)	5923(3)	38(2)
C(19D)	3736(2)	3713(2)	6239(2)	36(1)
C(20D)	2877(2)	3670(2)	6523(3)	36(2)
C(20J)	3252(2)	3566(2)	6165(3)	45(2)
C(21J)	4560(4)	6112(3)	4261(4)	75(2)

---

C(22J)	4601(2)	3699(2)	6367(3)	50(2)
C(1S)	2573(3)	4733(2)	8635(3)	56(2)
C(2S)	2971(3)	4984(3)	8419(4)	75(3)
C(3S)	2888(3)	5250(3)	7973(3)	63(2)
C(4S)	2432(3)	5266(2)	7749(3)	51(2)
C(4T)	2021(2)	5013(2)	7941(3)	40(2)
C(5T)	1182(2)	4753(2)	7882(2)	40(2)
C(5S)	1546(3)	5024(2)	7698(3)	44(2)
C(6S)	636(2)	4670(2)	7703(3)	43(2)
C(6T)	653(2)	4208(2)	7483(3)	43(2)
C(7T)	661(2)	3584(3)	6888(3)	49(2)
C(7S)	601(2)	4098(4)	6903(5)	119(5)
C(8T)	681(3)	2972(3)	6293(3)	58(2)
C(8S)	616(3)	3412(3)	6345(3)	60(2)
C(9T)	1284(4)	2611(2)	5744(3)	63(2)
C(9S)	724(4)	2697(3)	5789(4)	86(3)
C(10S)	1637(4)	2744(2)	5420(3)	60(2)
C(10T)	2155(3)	2624(2)	5498(3)	57(2)
C(11S)	2526(3)	2744(2)	5167(3)	60(2)
C(12S)	3034(4)	2632(3)	5259(4)	73(2)
C(13A)	3148(4)	2411(3)	5673(5)	83(3)
C(14S)	2299(5)	2368(2)	5949(3)	78(3)
C(14T)	2818(5)	2278(3)	6023(4)	96(4)
C(15S)	1920(5)	2223(2)	6290(3)	85(3)
C(15F)	1427(5)	2332(3)	6183(3)	83(3)
C(16S)	907(6)	2255(3)	6468(5)	118(5)
C(16T)	791(4)	2687(3)	6691(4)	81(3)
C(17S)	800(4)	2839(3)	7197(4)	74(3)
C(17T)	745(2)	3295(2)	7306(3)	51(2)
C(18S)	761(2)	3466(2)	7830(3)	45(2)
C(18F)	728(2)	3942(2)	7900(3)	41(2)
C(19S)	768(2)	4213(2)	8381(3)	41(2)
C(19T)	1262(2)	4476(2)	8303(2)	37(2)
C(20S)	1700(2)	4470(2)	8561(2)	40(2)
C(20F)	2105(2)	4743(2)	8379(2)	37(2)
C(21S)	566(6)	2238(4)	6008(5)	130(6)
C(22S)	398(2)	4570(2)	8234(3)	46(2)
C(1U)	2619(2)	6549(2)	2474(3)	52(2)
C(2U)	3013(3)	6437(3)	2133(4)	68(2)
C(3U)	2896(3)	6189(3)	1700(4)	64(2)
C(4W)	2031(2)	6133(2)	1946(2)	38(2)
C(4U)	2445(3)	6044(2)	1600(3)	56(2)
C(5W)	1176(2)	6081(2)	2191(2)	36(1)
C(5U)	1543(2)	5978(2)	1852(3)	39(2)
C(6BA)	629(2)	5627(2)	2713(3)	39(2)
C(6U)	633(2)	5926(2)	2226(2)	35(2)
C(7U)	601(2)	5184(2)	2755(2)	38(2)
C(7W)	624(2)	5000(2)	3254(3)	37(2)
C(8U)	601(2)	4518(2)	3333(3)	41(2)
C(8W)	619(3)	4352(2)	3859(3)	49(2)
C(9W)	1199(3)	3838(2)	4213(3)	48(2)
C(9U)	647(3)	3889(3)	4051(3)	52(2)
C(10U)	1596(3)	3633(2)	4017(3)	45(2)
C(11W)	2076(3)	3677(2)	4275(3)	47(2)
C(11U)	2507(3)	3477(2)	4052(3)	52(2)
C(12U)	2968(3)	3531(2)	4280(3)	61(2)
C(13U)	3017(4)	3772(3)	4750(4)	81(3)
C(14U)	2594(4)	3963(3)	4955(3)	68(2)
C(14W)	2119(3)	3932(2)	4726(3)	52(2)
C(15W)	1249(3)	4118(2)	4674(3)	57(2)
C(15U)	1688(3)	4159(2)	4927(3)	53(2)



C(16W)	663(3)	4618(2)	4278(3)	51(2)
C(16U)	733(3)	4319(2)	4757(3)	57(2)
C(17W)	680(2)	5268(2)	3705(3)	43(2)
C(17U)	694(3)	5087(2)	4215(3)	44(2)
C(18W)	710(2)	5899(2)	3141(3)	39(2)
C(18U)	719(2)	5732(2)	3642(3)	39(2)
C(19W)	1270(2)	6343(2)	2641(3)	41(2)
C(19U)	782(2)	6364(2)	2950(3)	43(2)
C(20W)	2126(2)	6410(2)	2385(3)	42(2)
C(20U)	1725(2)	6503(2)	2733(2)	37(1)
C(21U)	398(3)	3934(3)	4581(3)	66(2)
C(22U)	394(2)	6345(2)	2485(3)	45(2)
Cl(1)	4449(3)	2937(3)	4681(4)	168(4)
Cl(2)	4323(3)	2063(3)	4242(3)	144(3)
Cl(3)	5278(2)	2369(2)	4477(2)	109(2)

**Tabelle 4.8** Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und Winkel [ $^\circ$ ] für **10p**.

O(1) - C(7)	1.254(7)	C(10A) - C(14A)	1.433(11)
O(2) - C(18)	1.285(8)	C(11) - C(12)	1.266(12)
O(3) - C(8U)	1.244(8)	C(12) - C(13)	1.519(17)
O(4) - C(17U)	1.243(8)	C(13) - C(14)	1.335(17)
O(5) - C(8S)	1.304(12)	C(14A) - C(14)	1.405(15)
O(6) - C(17S)	1.141(12)	C(14A) - C(15)	1.434(13)
O(7) - C(7J)	1.200(8)	C(15A) - C(15)	1.337(13)
O(8) - C(18J)	1.276(8)	C(15A) - C(16)	1.469(13)
C(1) - C(2)	1.334(10)	C(16A) - C(17)	1.411(12)
C(1) - C(20A)	1.411(9)	C(16A) - C(16)	1.548(12)
C(2) - C(3)	1.367(11)	C(16) - C(21A)	1.595(17)
C(3) - C(4)	1.337(10)	C(17A) - C(17)	1.400(10)
C(4) - C(4A)	1.415(9)	C(17A) - C(18)	1.430(10)
C(4A) - C(20A)	1.417(9)	C(18A) - C(18)	1.411(9)
C(4A) - C(5)	1.443(9)	C(18A) - C(19)	1.559(9)
C(5A) - C(5)	1.350(9)	C(19A) - C(20)	1.338(8)
C(5A) - C(19A)	1.452(8)	C(19A) - C(19)	1.524(9)
C(5A) - C(6)	1.493(9)	C(19) - C(22A)	1.556(9)
C(6A) - C(18A)	1.356(9)	C(20A) - C(20)	1.425(9)
C(6A) - C(7)	1.385(9)	C(1J) - C(2J)	1.355(11)
C(6A) - C(6)	1.527(9)	C(1J) - C(20D)	1.412(10)
C(6) - C(22A)	1.553(9)	C(2J) - C(3J)	1.358(13)
C(7A) - C(8)	1.385(10)	C(3J) - C(4J)	1.388(11)
C(7A) - C(17A)	1.424(9)	C(4D) - C(4J)	1.415(9)
C(7A) - C(7)	1.467(9)	C(4D) - C(5J)	1.427(9)
C(8) - C(8A)	1.430(10)	C(4D) - C(20D)	1.431(9)
C(8A) - C(16A)	1.399(12)	C(5J) - C(5D)	1.341(8)
C(8A) - C(9)	1.508(11)	C(5D) - C(19D)	1.418(8)
C(9A) - C(10)	1.363(11)	C(5D) - C(6J)	1.554(9)
C(9A) - C(15A)	1.427(11)	C(6D) - C(18D)	1.333(9)
C(9A) - C(9)	1.542(13)	C(6D) - C(6J)	1.473(9)
C(9) - C(21A)	1.574(12)	C(6D) - C(7J)	1.516(9)
C(10A) - C(10)	1.413(11)	C(6J) - C(22J)	1.537(10)
C(10A) - C(11)	1.419(11)	C(7D) - C(8J)	1.378(9)
C(7D) - C(17D)	1.379(9)	C(4T) - C(5S)	1.413(9)
C(7D) - C(7J)	1.489(9)	C(5T) - C(5S)	1.361(9)
C(8J) - C(8D)	1.395(10)	C(5T) - C(19T)	1.389(9)
C(8D) - C(16D)	1.395(10)	C(5T) - C(6S)	1.545(8)
C(8D) - C(9G)	1.493(10)	C(6S) - C(6T)	1.521(9)
C(9G) - C(9D)	1.551(10)	C(6S) - C(22S)	1.537(10)

C(9G) - C(21J)	1.612(12)	C(6T) - C(18F)	1.360(10)
C(9D) - C(10G)	1.358(10)	C(6T) - C(7S)	1.536(14)
C(9D) - C(15D)	1.403(10)	C(7T) - C(17T)	1.409(11)
C(10D) - C(10G)	1.407(10)	C(7T) - C(8S)	1.497(11)
C(10D) - C(14D)	1.417(10)	C(7T) - C(7S)	1.580(13)
C(10D) - C(11G)	1.421(10)	C(8T) - C(8S)	1.360(11)
C(11G) - C(12G)	1.354(11)	C(8T) - C(16T)	1.376(13)
C(12G) - C(13G)	1.405(12)	C(8T) - C(9S)	1.546(11)
C(13G) - C(14G)	1.362(12)	C(9T) - C(10S)	1.318(11)
C(14D) - C(14G)	1.402(10)	C(9T) - C(15F)	1.465(13)
C(14D) - C(15G)	1.419(10)	C(9T) - C(9S)	1.521(13)
C(15D) - C(15G)	1.379(10)	C(9S) - C(21S)	1.568(15)
C(15D) - C(16G)	1.499(11)	C(10S) - C(10T)	1.443(12)
C(16D) - C(17G)	1.413(10)	C(10T) - C(11S)	1.355(11)
C(16D) - C(16G)	1.516(11)	C(10T) - C(14S)	1.450(11)
C(16G) - C(21J)	1.557(12)	C(11S) - C(12S)	1.418(12)
C(17D) - C(17G)	1.451(9)	C(12S) - C(13A)	1.297(14)
C(17D) - C(18J)	1.474(9)	C(13A) - C(14T)	1.323(15)
C(18D) - C(18J)	1.439(10)	C(14S) - C(15S)	1.408(14)
C(18D) - C(19J)	1.528(9)	C(14S) - C(14T)	1.424(15)
C(19J) - C(19D)	1.517(8)	C(15S) - C(15F)	1.383(14)
C(19J) - C(22J)	1.534(10)	C(15F) - C(16S)	1.584(15)
C(19D) - C(20J)	1.380(9)	C(16S) - C(16T)	1.470(13)
C(20D) - C(20J)	1.394(9)	C(16S) - C(21S)	1.494(19)
C(1S) - C(20F)	1.412(9)	C(16T) - C(17S)	1.381(13)
C(1S) - C(2S)	1.421(11)	C(17S) - C(17T)	1.429(11)
C(2S) - C(3S)	1.423(12)	C(17T) - C(18S)	1.446(10)
C(3S) - C(4S)	1.345(10)	C(18S) - C(18F)	1.465(9)
C(4S) - C(4T)	1.429(9)	C(18F) - C(19S)	1.494(9)
C(4T) - C(20F)	1.413(9)	C(19S) - C(22S)	1.518(9)
C(19S) - C(19T)	1.555(9)	C(15W) - C(16U)	1.520(11)
C(19T) - C(20S)	1.341(8)	C(16W) - C(17U)	1.446(10)
C(20S) - C(20F)	1.442(9)	C(16W) - C(16U)	1.543(10)
C(1U) - C(20W)	1.401(9)	C(16U) - C(21U)	1.545(11)
C(1U) - C(2U)	1.410(11)	C(17W) - C(17U)	1.422(10)
C(2U) - C(3U)	1.384(12)	C(17W) - C(18U)	1.432(9)
C(3U) - C(4U)	1.306(11)	C(18W) - C(18U)	1.385(10)
C(4W) - C(5U)	1.407(9)	C(18W) - C(19U)	1.516(9)
C(4W) - C(20W)	1.434(9)	C(19W) - C(20U)	1.329(8)
C(4W) - C(4U)	1.442(9)	C(19W) - C(19U)	1.527(9)
C(5W) - C(5U)	1.347(9)	C(19U) - C(22U)	1.582(9)
C(5W) - C(19W)	1.427(9)	C(20W) - C(20U)	1.422(9)
C(5W) - C(6U)	1.527(9)	Cl(1) - C(100)	1.777(18)
C(6BA) - C(7U)	1.360(9)	Cl(2) - C(100)	1.612(17)
C(6BA) - C(18W)	1.397(9)	Cl(3) - C(100)	1.81(2)
C(6BA) - C(6U)	1.548(10)		
C(6U) - C(22U)	1.578(9)	C(2) - C(1) - C(20A)	122.2(7)
C(7U) - C(7W)	1.401(9)	C(1) - C(2) - C(3)	119.9(7)
C(7W) - C(17W)	1.428(9)	C(4) - C(3) - C(2)	121.5(7)
C(7W) - C(8U)	1.488(9)	C(3) - C(4) - C(4A)	120.9(7)
C(8U) - C(8W)	1.446(10)	C(4) - C(4A) - C(20A)	118.0(6)
C(8W) - C(16W)	1.355(10)	C(4) - C(4A) - C(5)	123.4(6)
C(8W) - C(9U)	1.499(11)	C(20A) - C(4A) - C(5)	118.5(6)
C(9W) - C(10U)	1.330(9)	C(5) - C(5A) - C(19A)	118.4(6)
C(9W) - C(15W)	1.467(10)	C(5) - C(5A) - C(6)	134.5(6)
C(9W) - C(9U)	1.536(10)	C(19A) - C(5A) - C(6)	107.1(5)
C(9U) - C(21U)	1.522(10)	C(5A) - C(5) - C(4A)	121.4(6)
C(10U) - C(11W)	1.448(10)	C(18A) - C(6A) - C(7)	120.4(5)
C(11W) - C(14W)	1.400(10)	C(18A) - C(6A) - C(6)	108.8(6)
C(11W) - C(11U)	1.421(10)	C(7) - C(6A) - C(6)	130.6(6)
C(11U) - C(12U)	1.372(10)	C(5A) - C(6) - C(6A)	105.9(5)

C(12U) - C(13U)	1.421(13)	C(5A) - C(6) - C(22A)	99.4(5)
C(13U) - C(14U)	1.375(13)	C(6A) - C(6) - C(22A)	97.2(5)
C(14U) - C(14W)	1.398(11)	C(8) - C(7A) - C(17A)	122.4(6)
C(14W) - C(15U)	1.439(11)	C(8) - C(7A) - C(7)	120.4(6)
C(15W) - C(15U)	1.346(11)	C(17A) - C(7A) - C(7)	117.2(6)
O(1) - C(7) - C(6A)	123.7(6)	C(7A) - C(17A) - C(18)	121.2(6)
O(1) - C(7) - C(7A)	115.9(6)	C(17A) - C(17) - C(16A)	119.0(8)
C(6A) - C(7) - C(7A)	120.3(5)	C(6A) - C(18A) - C(18)	123.3(6)
C(7A) - C(8) - C(8A)	119.2(7)	C(6A) - C(18A) - C(19)	106.6(5)
C(16A) - C(8A) - C(8)	118.1(7)	C(18) - C(18A) - C(19)	130.1(6)
C(16A) - C(8A) - C(9)	110.3(7)	O(2) - C(18) - C(18A)	121.5(6)
C(8) - C(8A) - C(9)	131.1(8)	O(2) - C(18) - C(17A)	121.1(6)
C(10) - C(9A) - C(15A)	122.3(9)	C(18A) - C(18) - C(17A)	117.4(6)
C(10) - C(9A) - C(9)	131.1(8)	C(20) - C(19A) - C(5A)	122.1(6)
C(15A) - C(9A) - C(9)	106.1(8)	C(20) - C(19A) - C(19)	132.5(6)
C(8A) - C(9) - C(9A)	102.3(7)	C(5A) - C(19A) - C(19)	105.3(5)
C(8A) - C(9) - C(21A)	97.5(7)	C(19A) - C(19) - C(22A)	98.9(5)
C(9A) - C(9) - C(21A)	97.9(8)	C(19A) - C(19) - C(18A)	105.7(5)
C(10) - C(10A) - C(11)	123.1(7)	C(22A) - C(19) - C(18A)	97.0(5)
C(10) - C(10A) - C(14A)	117.7(8)	C(1) - C(20A) - C(4A)	117.4(6)
C(11) - C(10A) - C(14A)	119.2(8)	C(1) - C(20A) - C(20)	123.2(6)
C(9A) - C(10) - C(10A)	120.0(7)	C(4A) - C(20A) - C(20)	119.4(6)
C(12) - C(11) - C(10A)	124.3(9)	C(19A) - C(20) - C(20A)	120.1(6)
C(11) - C(12) - C(13)	116.9(11)	C(9) - C(21A) - C(16)	95.4(7)
C(14) - C(13) - C(12)	120.9(11)	C(6) - C(22A) - C(19)	95.1(5)
C(14) - C(14A) - C(10A)	117.6(10)	C(2J) - C(1J) - C(20D)	119.8(8)
C(14) - C(14A) - C(15)	122.3(10)	C(1J) - C(2J) - C(3J)	123.1(8)
C(10A) - C(14A) - C(15)	120.0(8)	C(2J) - C(3J) - C(4J)	120.0(7)
C(13) - C(14) - C(14A)	121.0(12)	C(4J) - C(4D) - C(5J)	121.2(6)
C(15) - C(15A) - C(9A)	119.2(9)	C(4J) - C(4D) - C(20D)	119.2(6)
C(15) - C(15A) - C(16)	131.3(9)	C(5J) - C(4D) - C(20D)	119.6(6)
C(9A) - C(15A) - C(16)	109.3(9)	C(3J) - C(4J) - C(4D)	119.6(7)
C(15A) - C(15) - C(14A)	120.5(8)	C(5D) - C(5J) - C(4D)	118.3(6)
C(8A) - C(16A) - C(17)	122.7(7)	C(5J) - C(5D) - C(19D)	123.3(6)
C(8A) - C(16A) - C(16)	105.6(8)	C(5J) - C(5D) - C(6J)	131.7(6)
C(17) - C(16A) - C(16)	131.0(9)	C(19D) - C(5D) - C(6J)	104.9(5)
C(15A) - C(16) - C(16A)	103.6(7)	C(18D) - C(6D) - C(6J)	110.3(6)
C(15A) - C(16) - C(21A)	99.6(8)	C(18D) - C(6D) - C(7J)	121.0(6)
C(16A) - C(16) - C(21A)	96.7(9)	C(6J) - C(6D) - C(7J)	128.1(6)
C(17) - C(17A) - C(7A)	118.6(7)	C(6D) - C(6J) - C(22J)	98.6(5)
C(17) - C(17A) - C(18)	120.1(7)	C(6D) - C(6J) - C(5D)	104.0(5)
C(22J) - C(6J) - C(5D)	98.6(5)	C(15D) - C(16G) - C(21J)	100.3(6)
C(8J) - C(7D) - C(17D)	123.8(6)	C(16D) - C(16G) - C(21J)	98.8(7)
C(8J) - C(7D) - C(7J)	117.2(6)	C(7D) - C(17D) - C(17G)	118.8(6)
C(17D) - C(7D) - C(7J)	118.9(6)	C(7D) - C(17D) - C(18J)	123.1(6)
O(7) - C(7J) - C(7D)	121.0(6)	C(17G) - C(17D) - C(18J)	118.0(6)
O(7) - C(7J) - C(6D)	122.3(6)	C(16D) - C(17G) - C(17D)	116.7(6)
C(7D) - C(7J) - C(6D)	116.7(5)	C(6D) - C(18D) - C(18J)	123.3(6)
C(7D) - C(8J) - C(8D)	118.2(6)	C(6D) - C(18D) - C(19J)	105.6(6)
C(8J) - C(8D) - C(16D)	120.5(6)	C(18J) - C(18D) - C(19J)	131.0(6)
C(8J) - C(8D) - C(9G)	131.2(7)	O(8) - C(18J) - C(18D)	123.2(6)
C(16D) - C(8D) - C(9G)	108.1(6)	O(8) - C(18J) - C(17D)	119.9(6)
C(8D) - C(9G) - C(9D)	104.2(5)	C(18D) - C(18J) - C(17D)	116.7(6)
C(8D) - C(9G) - C(21J)	98.0(6)	C(19D) - C(19J) - C(18D)	104.9(5)
C(9D) - C(9G) - C(21J)	98.3(6)	C(19D) - C(19J) - C(22J)	99.4(5)
C(10G) - C(9D) - C(15D)	123.6(7)	C(18D) - C(19J) - C(22J)	98.1(5)
C(10G) - C(9D) - C(9G)	129.9(7)	C(20J) - C(19D) - C(5D)	118.9(6)
C(15D) - C(9D) - C(9G)	106.2(6)	C(20J) - C(19D) - C(19J)	134.1(6)
C(10G) - C(10D) - C(14D)	119.8(7)	C(5D) - C(19D) - C(19J)	106.8(5)
C(10G) - C(10D) - C(11G)	123.3(7)	C(20J) - C(20D) - C(1J)	122.1(6)
C(14D) - C(10D) - C(11G)	117.0(7)	C(20J) - C(20D) - C(4D)	119.5(6)

C(9D) - C(10G) - C(10D)	118.6(6)	C(1J) - C(20D) - C(4D)	118.4(6)
C(12G) - C(11G) - C(10D)	122.6(8)	C(19D) - C(20J) - C(20D)	120.4(6)
C(11G) - C(12G) - C(13G)	118.6(9)	C(16G) - C(21J) - C(9G)	92.7(6)
C(14G) - C(13G) - C(12G)	122.0(8)	C(19J) - C(22J) - C(6J)	94.6(5)
C(14G) - C(14D) - C(10D)	120.4(8)	C(20F) - C(1S) - C(2S)	117.8(7)
C(14G) - C(14D) - C(15G)	120.3(7)	C(1S) - C(2S) - C(3S)	120.4(8)
C(10D) - C(14D) - C(15G)	119.1(7)	C(4S) - C(3S) - C(2S)	120.5(7)
C(13G) - C(14G) - C(14D)	119.5(8)	C(3S) - C(4S) - C(4T)	121.7(7)
C(15G) - C(15D) - C(9D)	118.2(7)	C(20F) - C(4T) - C(5S)	120.6(6)
C(15G) - C(15D) - C(16G)	133.9(7)	C(20F) - C(4T) - C(4S)	118.0(6)
C(9D) - C(15D) - C(16G)	107.7(7)	C(5S) - C(4T) - C(4S)	121.4(6)
C(15D) - C(15G) - C(14D)	120.4(7)	C(5S) - C(5T) - C(19T)	122.1(6)
C(8D) - C(16D) - C(17G)	121.9(7)	C(5S) - C(5T) - C(6S)	131.7(6)
C(8D) - C(16D) - C(16G)	106.6(6)	C(19T) - C(5T) - C(6S)	106.2(5)
C(17G) - C(16D) - C(16G)	131.1(7)	C(5T) - C(5S) - C(4T)	118.0(6)
C(15D) - C(16G) - C(16D)	105.8(6)	C(6T) - C(6S) - C(22S)	99.0(6)
C(6T) - C(6S) - C(5T)	103.6(5)	C(16T) - C(16S) - C(21S)	102.2(11)
C(22S) - C(6S) - C(5T)	99.0(5)	C(16T) - C(16S) - C(15F)	103.4(7)
C(18F) - C(6T) - C(6S)	105.5(6)	C(21S) - C(16S) - C(15F)	99.8(8)
C(18F) - C(6T) - C(7S)	130.3(7)	C(8T) - C(16T) - C(17S)	119.5(8)
C(6S) - C(6T) - C(7S)	124.1(7)	C(8T) - C(16T) - C(16S)	108.9(8)
C(17T) - C(7T) - C(8S)	120.3(7)	C(17S) - C(16T) - C(16S)	131.6(11)
C(17T) - C(7T) - C(7S)	128.4(8)	O(6) - C(17S) - C(16T)	121.6(10)
C(8S) - C(7T) - C(7S)	111.3(8)	O(6) - C(17S) - C(17T)	116.6(10)
C(6T) - C(7S) - C(7T)	103.4(10)	C(16T) - C(17S) - C(17T)	120.7(9)
C(8S) - C(8T) - C(16T)	125.3(8)	C(7T) - C(17T) - C(17S)	118.5(8)
C(8S) - C(8T) - C(9S)	128.9(9)	C(7T) - C(17T) - C(18S)	119.2(6)
C(16T) - C(8T) - C(9S)	105.3(8)	C(17S) - C(17T) - C(18S)	122.3(8)
O(5) - C(8S) - C(8T)	125.2(8)	C(17T) - C(18S) - C(18F)	118.1(7)
O(5) - C(8S) - C(7T)	119.3(8)	C(6T) - C(18F) - C(18S)	120.4(6)
C(8T) - C(8S) - C(7T)	115.4(8)	C(6T) - C(18F) - C(19S)	109.3(6)
C(10S) - C(9T) - C(15F)	118.8(9)	C(18S) - C(18F) - C(19S)	130.3(6)
C(10S) - C(9T) - C(9S)	133.9(9)	C(18F) - C(19S) - C(22S)	98.3(5)
C(15F) - C(9T) - C(9S)	107.3(8)	C(18F) - C(19S) - C(19T)	103.9(5)
C(9T) - C(9S) - C(8T)	103.3(7)	C(22S) - C(19S) - C(19T)	98.6(5)
C(9T) - C(9S) - C(21S)	97.8(9)	C(20S) - C(19T) - C(5T)	121.8(6)
C(8T) - C(9S) - C(21S)	99.5(8)	C(20S) - C(19T) - C(19S)	131.7(6)
C(9T) - C(10S) - C(10T)	121.1(8)	C(5T) - C(19T) - C(19S)	106.5(5)
C(11S) - C(10T) - C(10S)	122.9(7)	C(19T) - C(20S) - C(20F)	118.9(6)
C(11S) - C(10T) - C(14S)	117.1(8)	C(1S) - C(20F) - C(4T)	121.6(6)
C(10S) - C(10T) - C(14S)	120.0(8)	C(1S) - C(20F) - C(20S)	119.9(6)
C(10T) - C(11S) - C(12S)	121.8(8)	C(4T) - C(20F) - C(20S)	118.4(6)
C(13A) - C(12S) - C(11S)	119.0(10)	C(16S) - C(21S) - C(9S)	95.2(8)
C(12S) - C(13A) - C(14T)	124.4(11)	C(19S) - C(22S) - C(6S)	95.5(5)
C(15S) - C(14S) - C(14T)	123.5(10)	C(20W) - C(1U) - C(2U)	121.6(8)
C(15S) - C(14S) - C(10T)	118.5(10)	C(3U) - C(2U) - C(1U)	117.8(7)
C(14T) - C(14S) - C(10T)	118.0(9)	C(4U) - C(3U) - C(2U)	123.3(8)
C(13A) - C(14T) - C(14S)	119.6(9)	C(5U) - C(4W) - C(20W)	119.8(6)
C(15F) - C(15S) - C(14S)	118.9(9)	C(5U) - C(4W) - C(4U)	122.7(6)
C(15S) - C(15F) - C(9T)	122.5(8)	C(20W) - C(4W) - C(4U)	117.5(6)
C(15S) - C(15F) - C(16S)	134.8(10)	C(3U) - C(4U) - C(4W)	121.4(8)
C(9T) - C(15F) - C(16S)	102.5(10)	C(5U) - C(5W) - C(19W)	121.9(6)
C(5U) - C(5W) - C(6U)	130.8(6)	C(15U) - C(15W) - C(9W)	121.6(7)
C(19W) - C(5W) - C(6U)	107.1(5)	C(15U) - C(15W) - C(16U)	133.0(7)
C(5W) - C(5U) - C(4W)	118.7(6)	C(9W) - C(15W) - C(16U)	105.5(7)
C(7U) - C(6BA) - C(18W)	122.5(7)	C(15W) - C(15U) - C(14W)	118.5(6)
C(7U) - C(6BA) - C(6U)	130.7(6)	C(8W) - C(16W) - C(17U)	120.7(7)
C(18W) - C(6BA) - C(6U)	106.6(5)	C(8W) - C(16W) - C(16U)	106.9(6)
C(5W) - C(6U) - C(6BA)	103.7(5)	C(17U) - C(16W) - C(16U)	132.0(7)
C(5W) - C(6U) - C(22U)	99.0(5)	C(15W) - C(16U) - C(16W)	103.7(6)
C(6BA) - C(6U) - C(22U)	97.8(5)	C(15W) - C(16U) - C(21U)	100.0(6)

C(6BA) - C(7U) - C(7W)	118.1(6)	C(16W) - C(16U) - C(21U)	98.5(6)
C(7U) - C(7W) - C(17W)	121.2(6)	C(17U) - C(17W) - C(7W)	122.0(6)
C(7U) - C(7W) - C(8U)	121.3(6)	C(17U) - C(17W) - C(18U)	119.1(6)
C(17W) - C(7W) - C(8U)	117.4(6)	C(7W) - C(17W) - C(18U)	118.9(6)
O(3) - C(8U) - C(8W)	122.9(6)	O(4) - C(17U) - C(17W)	119.5(6)
O(3) - C(8U) - C(7W)	118.8(6)	O(4) - C(17U) - C(16W)	121.3(7)
C(8W) - C(8U) - C(7W)	118.2(6)	C(17W) - C(17U) - C(16W)	119.1(6)
C(16W) - C(8W) - C(8U)	122.5(6)	C(18U) - C(18W) - C(6BA)	121.1(6)
C(16W) - C(8W) - C(9U)	107.4(7)	C(18U) - C(18W) - C(19U)	130.2(6)
C(8U) - C(8W) - C(9U)	129.9(6)	C(6BA) - C(18W) - C(19U)	108.7(6)
C(10U) - C(9W) - C(15W)	120.6(7)	C(18W) - C(18U) - C(17W)	117.9(6)
C(10U) - C(9W) - C(9U)	135.0(6)	C(20U) - C(19W) - C(5W)	120.8(6)
C(15W) - C(9W) - C(9U)	104.3(6)	C(20U) - C(19W) - C(19U)	132.0(6)
C(8W) - C(9U) - C(21U)	100.9(6)	C(5W) - C(19W) - C(19U)	107.2(5)
C(8W) - C(9U) - C(9W)	103.5(6)	C(18W) - C(19U) - C(19W)	103.7(5)
C(21U) - C(9U) - C(9W)	100.6(6)	C(18W) - C(19U) - C(22U)	97.4(5)
C(9W) - C(10U) - C(11W)	119.1(6)	C(19W) - C(19U) - C(22U)	99.4(5)
C(14W) - C(11W) - C(11U)	120.4(7)	C(1U) - C(20W) - C(20U)	122.7(7)
C(14W) - C(11W) - C(10U)	120.2(7)	C(1U) - C(20W) - C(4W)	118.2(7)
C(11U) - C(11W) - C(10U)	119.3(6)	C(20U) - C(20W) - C(4W)	118.9(6)
C(12U) - C(11U) - C(11W)	120.0(7)	C(19W) - C(20U) - C(20W)	119.9(6)
C(11U) - C(12U) - C(13U)	120.5(9)	C(9U) - C(21U) - C(16U)	94.5(6)
C(14U) - C(13U) - C(12U)	118.1(9)	C(6U) - C(22U) - C(19U)	94.8(5)
C(13U) - C(14U) - C(14W)	123.5(8)	Cl(2) - C(100) - Cl(1)	118.7(13)
C(14U) - C(14W) - C(11W)	117.4(8)	Cl(2) - C(100) - Cl(3)	108.4(8)
C(14U) - C(14W) - C(15U)	122.6(7)	Cl(1) - C(100) - Cl(3)	105.6(9)
C(11W) - C(14W) - C(15U)	120.0(7)	C(15U) - C(15W) - C(9W)	121.6(7)

**Tabelle 4.9** Anisotrope Versetzungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für **10p**. Der Exponent des anisotropen Versetzungsfaktors besitzt die Form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O(1) 60(3)	67(3)	66(4)	0(3)	- 7(3)	1(3)
O(2) 98(4)	59(3)	78(4)	15(3)	24(3)	13(3)
O(3) 69(3)	50(3)	49(3)	- 7(2)	6(2)	- 4(2)
O(4) 94(4)	77(4)	55(3)	- 14(3)	5(3)	- 1(3)
O(5) 118(6)	164(8)	105(6)	- 33(6)	2(5)	2(5)
O(6) 195(10)	93(6)	179(10)	- 22(7)	55(8)	- 4(6)
O(7) 117(5)	63(3)	71(4)	- 18(3)	- 11(3)	- 9(3)
O(8) 68(3)	63(3)	58(3)	- 7(3)	7(3)	5(3)
C(1) 44(4)	55(4)	57(5)	2(4)	- 7(4)	11(3)
C(2) 39(4)	66(5)	63(5)	1(4)	- 17(4)	- 4(4)
C(3) 34(4)	53(4)	89(6)	- 6(4)	14(4)	- 8(3)
C(4) 53(5)	33(3)	66(5)	- 1(3)	11(4)	- 10(3)
C(4A) 41(4)	41(3)	38(4)	- 2(3)	- 10(3)	8(3)
C(5A) 36(3)	34(3)	46(4)	- 2(3)	2(3)	4(3)
C(5) 53(4)	33(3)	40(4)	6(3)	- 8(3)	6(3)
C(6A) 29(3)	32(3)	41(4)	- 8(3)	2(3)	10(3)
C(6) 37(4)	46(4)	51(4)	- 1(3)	0(3)	11(3)
C(7A) 19(3)	48(4)	54(4)	8(3)	3(3)	- 2(3)
C(7) 18(3)	48(4)	40(4)	23(3)	- 2(3)	4(2)
C(8) 26(3)	55(4)	59(5)	- 7(4)	8(3)	5(3)
C(8A) 67(5)	56(5)	62(5)	- 8(4)	12(4)	- 33(4)
C(9A) 90(6)	46(4)	52(5)	- 11(4)	16(4)	- 9(4)
C(9) 89(7)	59(5)	65(5)	- 16(4)	18(5)	- 26(4)
C(10A) 83(6)	32(3)	50(4)	- 3(3)	2(4)	5(4)

C(10) 78(6)	40(4)	39(4)	0(3)	1(4)	8(4)
C(11) 73(6)	35(3)	76(6)	- 13(4)	- 2(5)	10(4)
C(12) 71(7)	58(5)	120(8)	- 23(6)	- 12(6)	4(5)
C(13) 132(11)	55(6)	165(13)	- 41(7)	- 90(10)	25(7)
C(14A) 104(7)	44(4)	58(5)	- 7(4)	- 14(5)	25(4)
C(14) 128(10)	68(6)	97(8)	- 19(6)	- 19(8)	15(7)
C(15A) 125(8)	24(3)	65(6)	- 1(4)	6(5)	- 2(4)
C(15) 175(11)	36(4)	36(4)	3(3)	4(6)	25(5)
C(16A) 97(7)	36(4)	94(7)	0(5)	39(5)	- 20(4)
C(16) 185(11)	46(5)	72(7)	- 26(5)	73(8)	- 27(6)
C(17A) 31(3)	51(4)	44(4)	2(3)	8(3)	- 5(3)
C(17) 90(6)	35(4)	70(5)	- 9(4)	45(5)	- 24(4)
C(18A) 33(3)	43(3)	29(3)	4(3)	4(3)	2(3)
C(18) 40(4)	45(4)	42(4)	9(3)	14(3)	6(3)
C(19A) 44(4)	29(3)	36(3)	3(3)	- 4(3)	6(3)
C(19) 33(4)	50(4)	53(4)	- 12(3)	10(3)	1(3)
C(20A) 41(4)	40(3)	47(4)	- 6(3)	- 6(3)	5(3)
C(20) 38(4)	42(3)	40(4)	14(3)	7(3)	5(3)
C(21A) 142(9)	69(6)	100(8)	- 51(6)	55(7)	- 49(6)
C(22A) 36(4)	44(4)	45(4)	- 11(3)	- 3(3)	3(3)
C(1J) 52(5)	60(4)	67(5)	4(4)	- 1(4)	- 9(4)
C(2J) 29(4)	89(6)	91(7)	8(5)	8(4)	- 12(4)
C(3J) 57(5)	72(5)	82(6)	2(5)	25(5)	21(4)
C(4D) 34(4)	41(4)	47(4)	12(3)	0(3)	5(3)
C(4J) 46(4)	47(4)	51(4)	- 1(3)	16(3)	- 4(3)
C(5J) 48(4)	39(3)	30(3)	- 10(3)	5(3)	4(3)
C(5D) 34(3)	37(3)	38(4)	2(3)	- 8(3)	- 7(3)
C(6D) 21(3)	36(3)	47(4)	5(3)	- 7(3)	- 5(2)
C(6J) 32(4)	58(4)	38(4)	- 5(3)	- 5(3)	- 3(3)
C(7D) 26(3)	42(3)	39(3)	- 8(3)	4(3)	0(3)
C(7J) 38(4)	41(3)	35(4)	- 7(3)	- 5(3)	- 6(3)
C(8J) 31(3)	35(3)	53(4)	- 10(3)	5(3)	- 6(3)
C(8D) 38(4)	50(4)	51(4)	1(3)	3(3)	- 8(3)
C(9G) 57(5)	34(3)	61(5)	10(3)	5(4)	- 2(3)
C(9D) 62(4)	36(3)	46(4)	1(3)	9(4)	- 2(3)
C(10D) 62(5)	33(3)	49(4)	2(3)	- 8(4)	0(3)
C(10G) 69(5)	34(3)	42(4)	- 10(3)	- 17(4)	- 1(3)
C(11G) 61(5)	38(4)	63(5)	- 2(3)	- 4(4)	- 4(3)
C(12G) 63(5)	53(4)	83(6)	21(4)	- 16(5)	- 3(4)
C(13G) 67(6)	75(6)	66(6)	18(5)	- 19(5)	- 23(5)
C(14D) 79(5)	37(4)	39(4)	7(3)	- 13(4)	- 4(4)
C(14G) 82(6)	48(4)	53(5)	3(4)	- 28(5)	- 13(4)
C(15D) 77(5)	39(4)	38(4)	5(3)	- 5(4)	0(3)
C(15G) 93(6)	39(4)	42(4)	- 11(3)	- 1(4)	3(4)
C(16D) 56(4)	55(4)	45(4)	3(4)	15(3)	1(3)
C(16G) 84(6)	62(5)	53(5)	- 2(4)	23(4)	3(4)
C(17D) 28(3)	38(3)	46(4)	- 3(3)	8(3)	2(3)
C(17G) 42(4)	65(5)	36(4)	3(3)	0(3)	6(3)
C(18D) 30(4)	35(3)	48(4)	- 11(3)	4(3)	- 2(3)
C(18J) 31(3)	50(4)	41(4)	- 19(3)	5(3)	4(3)
C(19J) 39(3)	38(3)	38(4)	- 6(3)	7(3)	9(3)
C(19D) 38(4)	35(3)	35(3)	- 2(3)	- 4(3)	3(3)
C(20D) 34(3)	28(3)	47(4)	4(3)	- 4(3)	0(3)
C(20J) 50(4)	47(4)	40(4)	- 9(3)	- 12(3)	0(3)
C(21J) 88(6)	67(5)	70(6)	2(5)	24(5)	- 3(5)
C(22J) 32(4)	53(4)	65(5)	11(4)	7(3)	5(3)
C(1S) 44(4)	57(4)	67(5)	- 8(4)	- 11(4)	3(3)
C(2S) 44(5)	66(5)	115(8)	- 22(6)	- 10(5)	- 3(4)
C(3S) 57(5)	57(5)	75(6)	0(4)	12(5)	- 8(4)
C(4S) 49(4)	42(4)	62(5)	- 1(3)	9(4)	- 1(3)
C(4T) 44(4)	31(3)	46(4)	- 8(3)	8(3)	- 5(3)

C(5T) 38(4)	43(3)	39(4)	- 8(3)	- 4(3)	1(3)
C(5S) 54(4)	40(4)	39(4)	0(3)	- 4(3)	3(3)
C(6S) 41(4)	40(4)	46(4)	0(3)	- 12(3)	12(3)
C(6T) 23(3)	41(4)	65(5)	5(4)	- 7(3)	0(3)
C(7T) 23(3)	72(5)	52(4)	- 13(4)	5(3)	- 4(3)
C(7S) 10(3)	132(8)	214(12)	- 152(9)	35(5)	- 25(4)
C(8T) 62(5)	65(5)	45(4)	- 21(4)	22(4)	- 21(4)
C(8S) 49(5)	83(6)	47(5)	- 1(4)	6(4)	- 18(4)
C(9T) 109(7)	35(4)	44(4)	- 7(3)	26(4)	- 9(4)
C(9S) 89(7)	94(7)	74(6)	- 51(5)	32(5)	- 27(5)
C(10S) 88(6)	45(4)	46(4)	2(3)	3(4)	1(4)
C(10T) 92(6)	34(4)	46(4)	- 1(3)	- 6(4)	16(4)
C(11S) 79(6)	34(4)	68(5)	8(3)	3(5)	- 2(4)
C(12S) 80(7)	48(5)	91(7)	0(5)	- 13(5)	13(4)
C(13A) 91(7)	62(6)	97(8)	- 27(6)	6(6)	14(5)
C(14S) 152(9)	36(4)	45(5)	1(4)	6(6)	17(5)
C(14T) 166(11)	55(5)	68(7)	- 13(5)	- 58(7)	59(6)
C(15S) 173(11)	39(4)	44(5)	- 6(4)	8(6)	34(6)
C(15F) 152(10)	35(4)	61(6)	- 11(4)	50(6)	- 24(5)
C(16S) 225(14)	38(5)	92(8)	- 6(5)	83(9)	- 29(6)
C(16T) 113(8)	63(5)	68(6)	- 22(5)	57(5)	- 39(5)
C(17S) 79(6)	56(5)	86(7)	25(5)	27(5)	- 10(4)
C(17T) 34(4)	41(4)	76(5)	- 6(4)	12(3)	- 11(3)
C(18S) 39(4)	54(4)	43(4)	- 6(3)	13(3)	4(3)
C(18F) 26(3)	48(4)	50(4)	- 8(3)	0(3)	- 3(3)
C(19S) 44(4)	39(3)	40(4)	8(3)	0(3)	9(3)
C(19T) 31(3)	44(3)	37(4)	3(3)	12(3)	5(3)
C(20S) 42(4)	44(4)	35(4)	- 5(3)	- 3(3)	9(3)
C(20F) 33(3)	40(3)	39(4)	- 8(3)	- 2(3)	- 1(3)
C(21S) 208(14)	85(8)	99(9)	- 39(7)	82(10)	- 79(8)
C(22S) 37(4)	55(4)	47(4)	- 16(3)	- 7(3)	8(3)
C(1U) 32(4)	57(4)	68(5)	7(4)	0(4)	- 7(3)
C(2U) 46(5)	72(5)	85(6)	14(5)	- 1(5)	- 8(4)
C(3U) 43(5)	76(5)	74(6)	14(5)	22(4)	3(4)
C(4W) 32(3)	43(3)	38(4)	- 3(3)	1(3)	9(3)
C(4U) 47(5)	55(4)	65(5)	2(4)	10(4)	16(4)
C(5W) 38(4)	32(3)	38(4)	- 1(3)	- 4(3)	6(3)
C(5U) 36(4)	38(3)	43(4)	- 1(3)	- 3(3)	3(3)
C(6BA) 23(3)	43(4)	51(4)	- 9(3)	- 1(3)	2(3)
C(6U) 30(3)	37(3)	39(4)	- 6(3)	- 2(3)	1(3)
C(7U) 19(3)	58(4)	36(4)	2(3)	3(2)	- 4(3)
C(7W) 16(3)	42(3)	52(4)	- 7(3)	0(3)	0(2)
C(8U) 26(3)	57(4)	39(4)	- 3(3)	4(3)	- 8(3)
C(8W) 38(4)	46(4)	62(5)	- 12(4)	8(3)	3(3)
C(9W) 68(5)	42(4)	34(4)	0(3)	- 7(3)	1(3)
C(9U) 58(5)	56(4)	43(4)	- 3(4)	6(4)	- 11(3)
C(10U) 48(4)	39(3)	48(4)	- 6(3)	5(3)	- 2(3)
C(11W) 61(5)	36(3)	46(4)	4(3)	- 3(4)	- 5(3)
C(11U) 55(4)	41(4)	60(5)	0(3)	- 2(4)	- 2(3)
C(12U) 61(5)	55(4)	67(5)	15(4)	4(4)	- 4(4)
C(13U) 80(7)	72(6)	90(7)	22(5)	- 25(6)	- 45(5)
C(14U) 94(7)	50(4)	60(5)	7(4)	- 12(5)	- 26(5)
C(14W) 65(5)	33(3)	59(5)	7(3)	- 10(4)	- 11(3)
C(15W) 78(6)	49(4)	43(4)	- 4(3)	8(4)	- 1(4)
C(15U) 79(5)	39(4)	40(4)	- 5(3)	- 10(4)	- 2(4)
C(16W) 59(5)	48(4)	45(4)	4(4)	14(3)	13(3)
C(16U) 87(6)	56(4)	27(4)	- 3(3)	17(4)	12(4)
C(17W) 24(3)	56(4)	49(4)	- 17(3)	9(3)	0(3)
C(17U) 54(4)	45(4)	33(4)	- 14(3)	15(3)	2(3)
C(18W) 24(3)	55(4)	39(4)	- 11(3)	4(3)	8(3)
C(18U) 29(3)	33(3)	56(4)	- 13(3)	- 3(3)	- 4(3)

C(19W) 34(4)	39(3)	52(4)	- 5(3)	4(3)	3(3)
C(19U) 41(4)	35(3)	52(4)	- 6(3)	7(3)	- 5(3)
C(20W) 37(4)	36(3)	53(4)	14(3)	- 6(3)	2(3)
C(20U) 37(4)	36(3)	38(3)	- 3(3)	- 2(3)	- 3(3)
C(21U) 73(5)	53(4)	73(6)	10(4)	22(5)	- 11(4)
C(22U) 35(4)	48(4)	52(4)	- 10(3)	- 3(3)	5(3)
Cl(1) 156(6)	139(6)	208(8)	- 111(6)	83(6)	- 28(5)
Cl(2) 151(6)	185(7)	96(4)	- 33(5)	- 11(4)	- 86(5)
Cl(3) 62(2)	229(7)	34(2)	41(3)	4(2)	- 2(3)
C(100) 118(15)	64(10)	46(9)	- 24(7)	32(9)	- 14(9)

**Tabelle 4.10** Wasserstoffatomkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und äquivalente, anisotrope Versetzungsparameter ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ ) für **10p**.

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
H(1)	2388	5522	23	62
H(2)	1725	5115	327	67
H(3)	1820	4675	1048	71
H(4)	2559	4635	1482	61
H(5)	3493	4837	1545	50
H(6)	4509	5122	1500	54
H(8)	4483	6400	2885	56
H(9)	4530	7204	3503	85
H(10)	3502	7120	3814	63
H(11)	2598	7173	4059	74
H(12)	1806	7326	3868	99
H(13)	1638	7778	3071	141
H(14)	2297	8003	2554	118
H(15)	3207	8058	2384	99
H(16)	4239	8052	2268	121
H(17)	4233	7381	1473	78
H(19)	4313	5963	249	54
H(20)	3285	5779	102	48
H(21A)	4933	7738	2867	124
H(21B)	4554	8002	3218	124
H(22A)	4607	5200	521	50
H(22B)	4958	5548	788	50
H(1J)	2286	3346	6171	72
H(2J)	1684	3555	6755	84
H(3J)	1859	3984	7463	84
H(4J)	2690	4205	7634	58
H(5J)	3580	4276	7321	47
H(6J)	4571	4251	6906	51
H(8J)	4424	5713	5791	47
H(9G)	4439	6386	5057	61
H(10D)	3407	6607	5181	58
H(11D)	2482	6755	5187	65
H(12D)	1706	6693	4813	79
H(13D)	1620	6315	4017	83
H(14D)	2299	5944	3648	73
H(15D)	3189	5757	3660	70
H(16D)	4245	5607	3756	80
H(17B)	4233	4790	4309	58
H(19D)	4236	3447	5677	46
H(20D)	3180	3382	5872	54
H(21G)	4906	6024	4273	90



---

H(21H)	4523	6369	4051	90
H(22G)	4571	3457	6603	60
H(22H)	4940	3723	6244	60
H(1S)	2624	4559	8941	67
H(2S)	3297	4976	8579	90
H(3SA)	3158	5420	7830	76
H(4SA)	2377	5454	7455	62
H(5SA)	1481	5217	7411	53
H(6SA)	484	4893	7492	51
H(7SA)	549	4291	6612	142
H(9SA)	560	2812	5486	103
H(10A)	1548	2917	5122	72
H(11A)	2431	2905	4861	72
H(12A)	3295	2707	5016	87
H(13A)	3494	2354	5749	100
H(14A)	2919	2118	6327	116
H(15A)	2017	2055	6588	102
H(16A)	886	2007	6715	142
H(18C)	784	3272	8123	54
H(19A)	731	4067	8709	49
H(20A)	1742	4280	8854	48
H(21I)	216	2215	6091	156
H(21J)	661	2009	5772	156
H(22I)	401	4814	8468	55
H(22J)	64	4455	8200	55
H(1U)	2689	6721	2779	63
H(2U)	3349	6533	2204	81
H(3U)	3160	6122	1458	77
H(4UA)	2383	5876	1292	67
H(5UA)	1475	5798	1553	47
H(6U)	476	5813	1904	42
H(7U)	572	5001	2453	45
H(9U)	521	3665	3824	63
H(10C)	1562	3458	3709	54
H(11C)	2473	3306	3741	62
H(12C)	3263	3406	4125	73
H(13C)	3335	3800	4922	97
H(14C)	2631	4130	5269	82
H(15C)	1709	4341	5231	64
H(16C)	662	4450	5102	68
H(18B)	764	5920	3938	47
H(19C)	746	6606	3203	51
H(20C)	1788	6671	3042	44
H(21E)	54	4022	4541	80
H(21F)	422	3681	4802	80
H(22E)	409	6600	2267	54
H(22F)	55	6295	2598	54
H(100)	4584	2248	4984	91

---

## 5 Literaturangaben

- [1] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 871-892.
- [3] E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2564-2571.
- [4] E. Fischer, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 2985.
- [5] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, 44, 98-104.
- [6] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737-738.
- [7] W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, **1988**.
- [8] J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 870-874.
- [9] C. Raposo, C. S. Wilcox, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1285-1288.
- [10] P. J. Smith, E. I. Kim, C. S. Wilcox, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1648-1650.
- [11] T. H. Webb, C. S. Wilcox, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 383-395.
- [12] Y. L. Cho, D. M. Rudkevich, A. Shivanyuk, K. Rissanen, J. Rebek, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3788-3796.
- [13] M. M. Conn, G. Deslongchamps, J. Demendoza, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3548-3557.
- [14] G. A. Jeffrey, *An Introduction of Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, **1997**.
- [15] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding In Biological Structures*, Springer, Berlin, **1991**.
- [16] L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2383-2426.
- [17] C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans 2* **2001**, 651-669.
- [18] E. Kim, S. Paliwal, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11192-11193.
- [19] K. Nakamura, K. N. Houk, *Org. Lett.* **1999**, 1, 2049-2051.
- [20] M. O. Sinnokrot, E. F. Valeev, C. D. Sherrill, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10887-10893.

- 
- [21] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1303-1324.
- [22] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1210-1250.
- [23] J. Sunner, K. Nishizawa, P. Kebarle, *J. Phys. Chem.* **1981**, 85, 1814-1820.
- [24] S. K. Burley, G. A. Petsko, *Science* **1985**, 229, 23-28.
- [25] S. K. Burley, G. A. Petsko, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7995-8001.
- [26] S. K. Burley, G. A. Petsko, *Adv. Protein Chem.* **1988**, 39, 125-189.
- [27] E. G. Cox, D. W. J. Cruickshank, J. A. S. Smith, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1958**, 247, 1-21.
- [28] K. C. Janda, J. C. Hemminger, J. S. Winn, S. E. Novik, S. J. Harris, W. Klemperer, *J. Chem. Phys.* **1975**, 63, 1419-1421.
- [29] R. Laatikainen, J. Ratilainen, R. Sebastian, H. Santa, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11006-11010.
- [30] J. M. Steed, T. A. Dixon, W. Klemperer, *J. Chem. Phys.* **1979**, 70, 4940-4946.
- [31] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525-5534.
- [32] K. Müller-Dethlefs, P. Hobza, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 143-167.
- [33] S. Paliwal, S. Geib, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4497-4498.
- [34] F. Cozzi, M. Cinquini, R. Annuziata, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5330-5331.
- [35] F.-G. Klärner, B. Kahlert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 919-932.
- [36] D. J. Cram, M. DiGranpre, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3286-3292.
- [37] G. Kryger, I. Silman, J. L. Sussman, *J. Physiol.* **1998**, 92, 191-194.
- [38] G. Kryger, I. Silman, J. L. Sussman, *Structure* **1999**, 7, 297-307.
- [39] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495-2486; 7017-7036.
- [40] C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1053-1059.
- [41] C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 16-26.
- [42] R. Breslow, *Isr. J. Chem.* **1979**, 18, 187-196.
- [43] J. M. Lehn, *Science* **1985**, 227, 849-856.
- [44] F. Diederich, *Cyclophanes*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**.
- [45] S. M. Ngola, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4355-4360.
- [46] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1155-1196.
- [47] P. R. Ashton, V. Balzani, M. Clemente-Leon, B. Colonna, A. Credi, N. Jayaraman, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. Venturi, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 673-684.

- [48] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1875-1917.
- [49] F. Venema, C. M. Baselier, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8661-8664.
- [50] D. J. Cram, *Container Molecules and their Guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**.
- [51] R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 95-105.
- [52] A. Collet, J. P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, *Top. Curr. Chem.* **1993**, 165, 103-129.
- [53] P. D. Kirchhoff, J. P. Dutasta, A. Collet, J. A. McCammon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 381-390.
- [54] Z. L. Zhong, A. Ikeda, S. Shinkai, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1085-1087.
- [55] C.-W. Chen, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4921-4922.
- [56] S. C. Zimmerman, *Frontiers in Bioorganic Chemistry, Vol. 2*, Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, **1991**.
- [57] S. C. Zimmerman, *Top. Curr. Chem.* **1993**, 165, 71-102.
- [58] S. C. Zimmerman, C. M. VanZyl, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7894-7896.
- [59] S. C. Zimmerman, C. M. VanZyl, G. S. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1373-1381.
- [60] A. E. Rowan, J. Elemans, R. J. M. Nolte, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 995-1006.
- [61] J. Benkhoff, *Dissertation*, Universität Essen, **1994**.
- [62] F.-G. Klärner, J. Benkhoff, R. Boese, U. Burkert, M. Kamieth, U. Naatz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1130-1133.
- [63] F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, 26, 892-894.
- [64] F. H. Kohnke, J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 1581-1586.
- [65] M. Kamieth, *Dissertation*, Universität Essen, **1998**.
- [66] F.-G. Klärner, U. Burkert, M. Kamieth, R. Boese, J. Benet-Buchholz, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1700-1707.
- [67] U. Burkert, *Dissertation*, Universität Essen, **1999**.
- [68] M. Kamieth, F.-G. Klärner, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3303-3306.
- [69] F.-G. Klärner, J. Panitzky, D. Preda, L. T. Scott, *J. Mol. Model.* **2000**, 6, 318-327.
- [70] F.-G. Klärner, J. Panitzky, D. Bläser, R. Boese, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3673-3687.
- [71] J. Panitzky, *Dissertation*, Universität Essen, **2001**.

- [72] F.-G. Klärner, B. Kahlert, R. Boese, D. Bläser, A. Juris, F. Marchioni, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3363-3374.
- [73] F.-G. Klärner, M. Lobert, U. Naatz, H. Bandmann, R. Boese, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5036-5047.
- [74] M. Lobert, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2005**.
- [75] M. Campaña Kuchenbrandt, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2007**.
- [76] Schrödinger Inc., Portland, OR.
- [77] F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.
- [78] G. Fukuhara, S. Madenci, J. Polkowska, F. Bastkowski, F.-G. Klärner, Y. Origane, M. Kaneda, T. Mori, T. Wada, Y. Inoue, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2473-2479.
- [79] F.-G. Klärner, J. Polkowska, J. Panitzky, U. P. Seelbach, U. Burkert, M. Kamieth, M. Baumann, A. E. Wigger, R. Boese, D. Bläser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1405-1423.
- [80] F.-G. Klärner, C. Jasper, T. Schrader, Panitzky, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1411-1415.
- [81] M. Fokkens, C. Jasper, T. Schrader, F. Koziol, C. Ochsenfeld, J. Polkowska, M. Lobert, B. Kahlert, F.-G. Klärner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 477-494.
- [82] C. Jasper, **2002**.
- [83] M. Casas Cartagena, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2007**.
- [84] F. Bastkowski, *Diplomarbeit*, Universität Essen, **2004**.
- [85] M. Fokkens, T. Schrader, F.-G. Klärner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14415-14421.
- [86] F.-G. Klärner, B. Kahlert, A. Nellesen, J. Zienau, C. Ochsenfeld, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4831-4841.
- [87] J. Benkhoff, R. Boese, F.-G. Klärner, *Liebigs Ann.-Recl.* **1997**, 501-516.
- [88] M. P. Cava, D. R. Napier, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1701.
- [89] M. P. Cava, R. L. Shirley, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 654-656.
- [90] M. N. Paddon-Row, H. K. Patney, K. Harish, *Synthesis* **1986**, 328-330.
- [91] A. Stanger, N. Ashkenazi, A. Shachter, D. Bläser, P. Stellberg, R. Boese, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2549-2552.
- [92] B. Atasoy, F. Bayramoglu, T. Hökelek, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5753-5764.
- [93] D. N. Butler, R. A. Snow, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 256-262.
- [94] S. Naganathan, R. Hershline, S. W. Ham, P. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9831.
- [95] M. Kamieth, U. Burkert, P. S. Corbin, S. J. Dell, S. C. Zimmerman, F.-G. Klärner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2741-2749.

- [96] F.-G. Klärner, U. Burkert, M. Kamieth, R. Boese, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 604-611.
- [97] H. Friebolin, *Ein- und Zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 2. Auflage ed., VCH, Weinheim, **1992**.
- [98] TableCurve, SYSTAT Software, Inc., Richmond, CA.
- [99] Sigmaplot, Systat Software, Inc.
- [100] M. Lobert, H. Bandmann, U. Burkert, U. P. Büchele, V. Podsadlowski, F.-G. Klärner, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1629-1641.
- [101] E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3253-3260.
- [102] E. M. Kosower, M. Mohammad, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3271-3272.
- [103] E. M. Kosower, M. Mohammad, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 1153-1154.
- [104] E. M. Kosower, M. Mohammad, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2713-2719.
- [105] C. Reichardt, *Lösungsmittelleffekte in der organischen Chemie*, VCH, Weinheim, **1969**.
- [106] C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319-2358.
- [107] B. Kahlert, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2005**.
- [108] C. Jasper, T. Schrader, J. Panitzky, F.-G. Klärner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1355-1358.
- [109] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159-170.
- [110] C. Tanford, *The Hydrophobic Effect, Vol. 2nd ed.*, Wiley, New York, **1980**.
- [111] R. Ditchfield, *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789.
- [112] M. Häser, R. Ahlrichs, H. P. Baron, P. Weis, H. Horn, *Theor. Chim. Acta* **1992**, *83*, 455.
- [113] K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251.
- [114] A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571.
- [115] J. Kussmann, C. Ochsenfeld, *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*:054103.
- [116] C. Ochsenfeld, J. Kussmann, F. Koziol, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4485.
- [117] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH, Weinheim, **1994**.
- [118] A. Job, *Ann. Chem.* **1928**, *9*, 113ff.
- [119] Hostest, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA.
- [120] M. Fokkens, C. Jasper, T. Schrader, F. Koziol, C. Ochsenfeld, J. Polkowska, M. Lobert, B. Kahlert, F.-G. Klärner, *Chem. Eur. J.* **2004**.
- [121] P. Talbiersky, F. Bastkowski, F.-G. Klärner, T. Schrader, *unveröffentlichte Ergebnisse*.

- [122] J. Polkowska, F. Bastkowski, T. Schrader, F.-G. Klärner, J. Zienau, F. Koziol, C. Ochsenfeld, *Manuskript gesendet an "Journal of the American Chemical Society"* **2008**.
- [123] J. Polkowska, K. Kowski, F.-G. Klärner, T. Schrader, *unveröffentlichte Ergebnisse* **2007**.
- [124] J. Zienau, F. Koziol, J. Polkowska, F. Bastkowski, C. Ochsenfeld, T. Schrader, F.-G. Klärner, *Manuskript in Vorbereitung*.
- [125] M. Kirsch, H. de Groot, F.-G. Klärner, T. Schrader, *bisher unveröffentlichte Ergebnisse* **2007**.
- [126] X. Cheng, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1995**, *24*, 293-318.
- [127] P. J. Modrich, *Biol. Chem.* **1989**, *264*, 6597-6600.
- [128] T. Schrader, M. Fokkens, F.-G. Klärner, J. Polkowska, F. Bastkowski, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10227-10237.
- [129] Spartan, 5.1.3 ed., Wavefunction Inc., Irvine, CA.
- [130] S. Ben-Shabat, Y. Itagaki, S. Jockusch, J. R. Sparrow, N. J. Turro, K. Nakanishi, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 842-844.
- [131] S. De, T. P. Sakmar, *J. Gen. Physiol.* **2002**, *120*, 147-157.
- [132] M. Suter, C. Reme, C. Grimm, A. Wenzel, M. Jäätela, P. Esser, N. Kociok, M. Leist, C. Richter, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 39625-39630.
- [133] S. Ben-Shabat, C. A. Parish, M. Hashimoto, J. Liu, K. Nakanishi, J. R. Sparrow, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1533-1540.
- [134] C. N. Keilhauer, B. H. F. Weber, *Biospektrum* **2003**, *9*, 1-3.
- [135] G. Wolf, *Nutrition Rev.* **2003**, *61*, 342-346.
- [136] T. Schrader, F.-G. Klärner, M. Fokkens, R. Zadnart, J. Polkowska, F. Bastkowski, C. Jasper, Patent, *DE 10 2004 056 822 A1*, **2006**.
- [137] M. C. Moncada, D. Fernández, J. C. Lima, A. J. Parola, C. Lodeiro, F. Folgosa, M. J. Meloc, F. Pina, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2802-2808.
- [138] T. Schaller, *unveröffentlichte Ergebnisse* **2006**.
- [139] C. A. Parish, M. Hashimoto, K. Nakanishi, J. Dillon, J. Sparrow, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, *95*.





## Lebenslauf

Name	Frank Bastkowski
Geburtsdatum	08.05.1979
Geburtsort	Essen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Anschrift	Planckstr. 48, 45147 Essen
08.1985 – 06.1989	Besuch der Grundschule in Essen Frohnhausen
08.1989 – 06.1998	Besuch des Gymnasiums in Essen Frohnhausen Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
07.1998 – 07.1999	Zivildienst in Essen Frohnhausen
10.1999	Beginn des Chemiestudiums
10.2001	Diplomvorprüfung
09.2003	Diplomhauptprüfung
10.2003 – 05.2004	Anfertigung der Diplomarbeit mit dem Titel: „Synthese und supramolekulare Eigenschaften einer neuen molekularen Klammer mit Phosphatsubstituenten“
07.2004 – 02.2008	Anfertigung der vorliegenden Dissertation mit dem Titel: “Synthese und Eigenschaften von wasserlöslichen molekularen Klammern und Pinzetten. Molekulare Erkennung von biologisch wichtigen Substraten“ unter der Leitung von Prof. Dr. F.-G. Klärner
seit 06.2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Duisburg-Essen